

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042129

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.17

(21) Номер заявки
201891648

(22) Дата подачи заявки
2017.01.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИЛ-8 В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

(31) 16151618.2; 16190871.0

(32) 2016.01.15; 2016.09.27

(33) EP

(43) 2019.06.28

(86) PCT/EP2017/050637

(87) WO 2017/121838 2017.07.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДОМПЕ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.
(IT)

(72) Изобретатель:
Брандолини Лаура, Руффини Пьер
Аделчи, Аллегретти Марселло (IT)

(74) Представитель:
Гончаров В.В. (BY)

(56) WO-A1-2016016178
MORICONI ALESSIO ET AL.: "Targeting the minor pocket of C5aR for the rational design of an oral allosteric inhibitor for inflammatory and neuropathic pain relief", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE

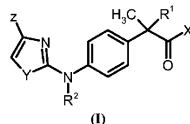
UNITED STATES OF AMERICA, vol. 111, no. 47, December 2014 (2014-12), XP002757567, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1417365111, Pages 16937-16942 + page 18799 corrections + Supporting Information, figure 1 page 16940, left-hand column, paragraph 4

WO-A1-2008039876

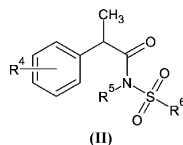
LOPES ALEXANDRE H. ET AL.: "DF2755A, a novel non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 103, 28 November 2015 (2015-11-28), pages 69-79, XP029401804, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/J.PHRS.2015.11.005, figure 1, page 78, right-hand column, paragraph 2

R. BERTINI ET AL.: "Receptor binding mode and pharmacological characterization of a potent and selective dual CXCR1/CXCR2 non-competitive allosteric inhibitor", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 165, no. 2, 16 January 2012 (2012-01-16), pages 436-454, XP055234635, BASINGSTOKE, HANTS; GB ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01566.x, page 436, "Key Results"

(57) Изобретение относится к применению ингибитора ИЛ-8 в профилактике или лечении вызванной химиотерапией периферической нейропатии, где указанный ингибитор ИЛ-8 является соединением с формулой (I)



или соединением с формулой (II)



или фармацевтически приемлемой солью.

B1

042129

042129 B1

Область техники

Данное изобретение касается применения ингибиторов ИЛ-8 в профилактике или лечении вызванной химиотерапией периферической нейропатии и в особенности связанной с этим аллодинии.

Предпосылки изобретения

Химиотерапию часто связывают с нейротоксическими побочными эффектами, которые составляют главные дозозамещающие факторы для этого лечения. В частности, химиотерапия, как установлено, вызывает периферическую нейропатию, а также глазные осложнения, как, например, оптическую нейропатию.

"Постхимиотерапевтическая периферическая нейропатия (ПХПН)" указывает на дозозамещающий нейротоксический эффект, который химиотерапия оказывает на периферические нервы. Множество различных симптомов связаны с ПХПН: гипералгезия, аллодиния, спонтанные ощущения, такие как жар, боль, нечувствительность, спазм и зуд. В частности, несмотря на то, что проявление некоторых симптомов, вызванных нейротоксичностью химиотерапевтических агентов, отличается у разных пациентов, общее сенсорное расстройство, приводящее к болезненной парестезии, характерно для состояния всех пациентов.

ПХПН встречается у примерно 60% онкопациентов (Windebank et al., *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13:27-46) и может привести к появлению дозозамещающего эффекта и даже к прекращению лечения, оказывая, таким образом, решающее влияние на выживаемость пациентов (Mielke et al., *Eur J Cancer* 2006; 42:24-30). Широкий спектр офтальмологических осложнений, вызванных цитостатической химиотерапией, включает обратимые и необратимые острые и хронические заболевания. Данные глазные осложнения, от легких до средней тяжести, очень распространены и обратимы после прекращения противораковой терапии. Некоторые основные глазные токсические эффекты могут потребовать сокращения дозы или прекращения цитостатической химиотерапии, чтобы предотвратить потерю зрения. Среди глазных осложнений постхимиотерапевтическая оптическая нейропатия наблюдается совместно с повышенным внутричерепным давлением из-за предшествующей ишемической оптической нейропатии, связанной с использованием некоторых химиотерапевтических агентов.

В частности, химиотерапевтические агенты, которые обычно связывают с началом развития нейропатии, включают препараты платины, например цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин; таксаны, например паклитаксел, кабазитаксел и доцетаксел; эпотилоны, например иксабепилон; растительные алкалоиды, например винбластин, винкристин, винорелбин и этопозид; талидомид, леналидомид и помалидомид; карфилзомиб и бортезомиб; эрибулин (Brewer et al., *Gynecologic Oncology* 2016; 140:176-83). Несмотря на то, что множество подходов в нейропротекторном лечении было исследовано как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических испытаниях, на данный момент отсутствует какая-либо доступная профилактическая стратегия или программа эффективного лечения ПХПН или постхимиотерапевтической оптической нейропатии, также поскольку их этиология еще не полностью выяснена.

Были предложены множественные механизмы, лежащие в основе начала и развития нейропатии.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины/хемокины и, в особенности TNF- α , IL-1 β , IL-6 и CCL2 могут играть роль в проявлении постхимиотерапевтических болевых симптомов ПХПН (Wang et al., *Cytokine* 2012; 59 (1): 3-9). Однако убедительные данные также свидетельствуют о прямом влиянии химиотерапевтических препаратов на сенсорные нейроны (Argyriou et al, *Crit Rev Onol Hematol* 2012; 82(1): 51-77, Boyette-Davis et al., *Pain*, 2011; 152: 308-13; Pachman et al., *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 377-387). В частности, было установлено, что большинство химиотерапевтических препаратов может легко проникнуть через барьер "нерв-кровь" (БНК) и связываться с дорсальными корешковыми ганглиями (ДКГ) и периферическими аксонами (Wang et al., см. выше). Есть также доказательства, что эти препараты непосредственно повреждают структуру клеток ДКГ и периферических нервов с последующей дегенерацией сенсорных волокон и утерей тонких нервных волокон в составе эпидермального слоя (Argyriou et al., *Cancer Manag Res*. 2014; 6: 135-147).

На клеточном уровне нейротоксические химиотерапевтические агенты повреждают микроканальцы, вмешиваются в основанный на микроканальцах аксональный транспорт (LaPointe et al., *Neurotoxicology* 2013; 37: 231-9), затрагивают динамику микроканальцев, вызывая ацетилирование α -тубулина, нарушают митохондриальную функцию, или целенаправленно поражают ДНК. Биопсии нерва от экспериментальных животных и пациентов, принимавших паклитаксел, оксалиплатин или винкристин, показывают идентичные морфологические изменения, предполагая наличие в основе общего патогенетического механизма.

Интерлейкин 8 (ИЛ-8; CXCL8), считается главным посредником мобилизации ПМН, PMN (Полиморфнонуклеарные Нейтрофилы) и участвует в развитии некоторых патологий, включая псориаз, ревматоидный артрит, хронической обструктивной болезни легких и реперфузионных повреждений пересаженных органов (Griffin et al., *Arch Dermatol* 1988, 124: 216; Fincham et al., *J Immunol* 1988, 140: 4294; Takematsu et al., *Arch Dermatol* 1993, 129: 74; Liu et al., 1997, 100:1256; Jeffery, *Thorax* 1998, 53: 129; Pesci et al., *Eur Respir J*. 1998, 12: 380; Lafer et al., *Br J Pharmacol*. 1991, 103: 1153; Romson et al., *Circulation* 1993, 67: 1016; Welbourn et al., *Br J Surg*. 1991, 78: 651; Sekido et al., *Nature* 1993, 365, 654). Биологическая

активность Интерлейкина 8 опосредована взаимодействием с двумя рецепторами, CXCR1 и CXCR2, принадлежащими семье 7ТМ-GPCR, которые экспрессированы на поверхности человеческого ПМНК. В то время, как человеческий CXCR1 является достаточно селективным, связывая с высокой аффинностью только два хемокина, CXCL6 и IL-8, и показывающий намного более высокую аффинность к IL-8 (Wolf et al., Eur J Immunol 1998, 28: 164), человеческий CXCR2 является более разнородным рецептором, связывающим много различных цитокинов и хемокинов. Таким образом, CXCR2 опосредует активность целого ряда различных биологических молекул.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторами было неожиданно обнаружено, что ингибирование ИЛ-8 может уменьшить или предотвратить проявление симптомов, связанных с токсичностью системной противораковой химиотерапии, приводящей к периферической нейропатии.

Соответственно, первой целью данного изобретения является ингибитор ИЛ-8 для применения в профилактике или лечении вызванных химиотерапией периферических нейропатий. Второй целью данного изобретения является применение упомянутого ингибитора ИЛ-8, как определено выше, для приготовления лекарственного препарата для лечения или профилактики вызванной химиотерапией нейропатии.

Третьей целью данного изобретения является способ профилактики или лечения вызванной химиотерапией нейропатии в этапе, включающем введение пациентам терапевтически эффективного количества упомянутого ингибитора ИЛ-8.

Четвертой целью данного изобретения является фармацевтическая композиция для применения в профилактике или лечении вызванной химиотерапией нейропатии, содержащая вышеупомянутый ингибитор ИЛ-8 и фармацевтически приемлемые эксципиенты и/или растворители.

Описание чертежей

Фиг.1 представляет порог отдергивания лапы, показывая индукцию аллодинии механическими воздействиями, измеренную в граммах (г), у животных без какого-либо лечения паклитакселом и/или носителем/препаратом (Имитация), с введением паклитаксела и носителя (Контроль) или паклитаксела и DF2726A (ВВЕДЕНИЕ DF2726A), до (день-1), или после (дни 5, 7, 10, 14) введения паклитаксела в группах Контроль и DF2726A. Данные приведены как средние значения \pm SEM в группах по 10 животных в каждой. *** представляет $P < 0.001$ в сравнении с группой Имитация; ### представляет $P < 0.001$ и # представляет $P < 0.05$ в сравнении с группой Контроль.

Фиг. 2 представляет количество отдергиваний лапы, показывая индукцию аллодинии холодным воздействием, измеренное как количество ответов в виде отдергиваний лап после нанесения ацетона на тыльную поверхность лап с интервалом 5 мин, протестированное на животных без введения паклитаксела и/или носителя/препарата (Имитация), с введением паклитаксела и носителя (Контроль) или паклитаксела и DF2726A (ВВЕДЕНИЕ DF2726A), до (день-1), или после (дни 5, 7, 10, 14) введения паклитаксела в группах Контроль и DF2726A. Данные приведены как средние значения \pm SEM в группах по 10 животных в каждой. *** представляет $P < 0.001$ в сравнении с группой Имитация; ### представляет $P < 0.001$ и # представляет $P < 0.05$ в сравнении с группой Контроль.

Фиг. 3 представляет порог отдергивания лапы, показывая индукцию аллодинии механическими воздействиями, измеренную в граммах (г), у животных без какого-либо лечения паклитакселом и/или носителем/препаратом (Имитация), с введением паклитаксела и носителя (Контроль) или паклитаксела и DF1681B (ВВЕДЕНИЕ DF1681B), до (день-1), или после (дни 5, 7, 10, 14) введения паклитаксела в группах Контроль и Препарат (ВВЕДЕНИЕ). Данные приведены как средние значения \pm SEM в группах по 10 животных в каждой. *** представляет $P < 0.001$ в сравнении с группой Имитация; ** представляет $P < 0.01$ в сравнении с группой Имитация; ### представляет $P < 0.001$ в сравнении с группой Контроль и ## представляет $P < 0.01$ в сравнении с группой Контроль.

Фиг. 4 представляет количество отдергиваний лапы, показывая индукцию аллодинии холодным воздействием, измеренное как количество ответов в виде отдергиваний лап после нанесения ацетона на тыльную поверхность лап с интервалом 5 мин, протестированное на животных без введения паклитаксела и/или носителя/препарата (Имитация), с введением паклитаксела и носителя (Контроль) или паклитаксела и DF1681B (ВВЕДЕНИЕ DF1681B) до (день-1), или после (дни 5, 7, 10, 14) введения паклитаксела в группах Контроль и Препарат (ВВЕДЕНИЕ). Данные приведены как средние значения \pm SEM в группах по 10 животных в каждой. *** представляет $P < 0.001$ в сравнении с группой Имитация; ### представляет $P < 0.001$ и ## представляет $P < 0.01$ в сравнении с группой Контроль.

Фиг. 5 и 6 представляют эффект действия репариксина, растворенного в водном растворе лизина для образования соли in situ (DF1681B), на вызванную оксалиплатином аллодинию. Холодовую (фиг. 5) и механическую (фиг. 6) аллодинию оценили на 0, 3, 5, 7, 10, 14, 21 день. Данные приведены как средние значения \pm SEM в группах по 10 животных в каждой. *** представляет $P < 0.001$, ** представляет $P < 0.01$ и * представляет $P < 0.05$ в сравнении с группой Имитация; ### представляет $P < 0.001$, и ## представляет $P < 0.01$ в сравнении с группой Контроль.

Фиг. 7 и 8 представляют эффект перорального введения DF2726A на вызванную оксалиплатином

аллодинию. Холодовую (фиг. 7) и механическую (фиг. 8) аллодинию оценили на 0, 3, 5, 7, 10, 14, 21 день, один час после перорального введения. Данные приведены как средние значения \pm SEM в группах по 10 животных в каждой. *** представляет $P < 0.001$, ** представляет $P < 0.01$ и * представляет $P < 0.05$ в сравнении с группой Имитация; ### представляет $P < 0.001$, ## представляет $P < 0.01$ и # представляет $P < 0.05$ в сравнении с группой Контроль.

Подробное описание изобретения

В соответствии с подробным представлением в экспериментальном разделе данного описания ингибитор активности ИЛ-8, показывает терапевтическую эффективность на животных моделях нейропатической боли, вызванной различными химиотерапевтическими агентами. Кроме того, авторы данного изобретения также обнаружили, что ингибирование ИЛ-8 в состоянии противодействовать влиянию химиотерапевтических агентов на компоненты цитоскелета и структуры, которая способствует их нейротоксическим эффектам.

Соответственно, первой целью данного изобретения является ингибитор ИЛ-8 для применения в лечении или профилактике вызванных химиотерапией периферических нейропатий.

Предпочтительно упомянутый ингибитор ИЛ-8 предназначен для применения в профилактике или лечении вызванной химиотерапией нейропатии.

Согласно более предпочтительному воплощению упомянутый ингибитор ИЛ-8 предназначен для применения в профилактике или лечении аллодинии, связанной с вызванной химиотерапией нейропатией.

Термин "ингибитор ИЛ-8", в соответствии с заявленным изобретением, относится к любому соединению, обладающему способностью ингибировать, полностью либо частично, биологическую активность ИЛ-8. Такое соединение может действовать путем понижения экспрессии или активности ИЛ-8 или путем ингибирования запуска межклеточных сигналов при помощи активации рецепторов ИЛ-8. Предпочтительно, упомянутый ингибитор ИЛ-8 обладает свойством ингибировать как минимум 50%, более предпочтительно, как минимум 60% хемотаксиса, вызванного ИЛ-8 в ПМНК с концентрацией, равной или ниже 500 нМ, предпочтительно ниже 100 нМ.

Второй целью данного изобретения является применение ингибитора ИЛ-8 для приготовления лекарственного препарата для лечения или профилактики вызванных химиотерапией нейропатий.

Предпочтительно упомянутый ингибитор ИЛ-8 применяют для лечения или профилактики вызванной химиотерапией периферической нейропатии.

В соответствии с одним из предпочтительных вариантов воплощения заявленного изобретения упомянутый лекарственный препарат предназначен для лечения и/или профилактики аллодинии, связанной с вызванной химиотерапией периферической нейропатией.

Третьей целью данного изобретения является способ лечения или профилактики вызванной химиотерапией нейропатии, включающий этап введения пациентам терапевтически эффективного количества упомянутого ингибитора ИЛ-8.

Предпочтительно упомянутый способ применяют в профилактике или лечении вызванной химиотерапией периферической нейропатии.

В соответствии с одним из предпочтительных вариантов воплощения заявленного изобретения упомянутый способ предназначен для лечения или профилактики аллодинии, связанной с вызванной химиотерапией периферической нейропатией.

Как используется в данном описании, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, достаточному для достижения эффективного лечения или профилактики заболевания. Методика определения эффективных количеств достаточно хорошо известно специалистам в данной области техники, и основана на достижении желаемого эффекта. Эффективное количество зависит от некоторых факторов, включая, но, не ограничиваясь, вес пациента и/или степени развития заболевания, от которого страдает пациент. Термины "лечение" и "профилактика", как используются в данном описании, относятся к уничтожению/улучшению или предотвращению/задержке в начальном развитии, соответственно, заболевания или симптомов, связанных с ним, несмотря на текущее состояние пациента с основной патологией. Четвертой целью заявленного изобретения является применение фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ИЛ-8, в лечении или профилактике вызванных химиотерапией нейропатий, совместно с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Предпочтительно упомянутая фармацевтическая композиция предназначена для профилактики или лечения вызванной химиотерапией периферической нейропатии.

В соответствии с одним из предпочтительных вариантов воплощения заявленного изобретения упомянутая фармацевтическая композиция предназначена для лечения или профилактики аллодинии, связанной с вызванной химиотерапией периферической нейропатией.

Согласно одному из вариантов предпочтительного воплощения заявленного изобретения ингибитор ИЛ-8 во всех целях заявленного изобретения ингибирует активность ИЛ-8, опосредованной взаимодействием обоими рецепторами CXCR1 и CXCR2.

Предпочтительно, согласно данному воплощению упомянутый ингибитор ИЛ-8 является или алло-

стерическим ингибитором, или ортостерическим антагонистом рецептора CXCR1 или обоих рецепторов CXCR1 и CXCR2.

Предпочтительно упомянутый ингибитор ИЛ-8 селективен в отношении рецептора CXCR1 или в равной степени активен в отношении рецепторов CXCR1 и CXCR2.

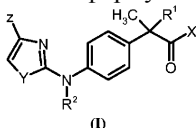
Термин "селективен в отношении рецептора CXCR1" в заявленном описании означает соединение, которое показывает значение IC_{50} на как минимум 2, предпочтительно 3, деления логарифмической шкалы выше в отношении CXCR1, чем в отношении CXCR2. (Bertini R. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA (2004), 101 (32), pp. 11791-11796).

Термин "в равной степени активен в отношении рецепторов CXCR1 и CXCR2" в заявленном описании означает соединение, которое показывает значение IC_{50} в пределах 10 пиколяр (10⁻¹¹М) - 1 микроляр (10⁻⁶М) в отношении CXCR1 и CXCR2. (Bertini R. et al., Br. J. Pharm. (2012), 165, pp. 436-454).

Более предпочтительно упомянутый ингибитор ИЛ-8 согласно данному изобретению имеет значение IC_{50} в отношении рецептора CXCR1 в диапазоне низких наномолярных единиц, предпочтительно в диапазоне 0,02-5 наномоляр.

В технике известны ингибиторы ИЛ-8 в соответствии с вышеуказанным определением, обладают свойством ингибировать активность ИЛ-8, опосредованного взаимодействием обоими рецепторами CXCR1 и CXCR2.

Из вышеупомянутых соединений производное 1,3-тиазол-2-иламинофенилпропановой кислоты предпочтительно представляет собой соединение с формулой (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, в которой

R^1 является водородом или CH_3 ;

R^2 является водородом или линейным C_1 - C_4 -алкилом;

Y является гетероатомом, выбираемым из S, O и N;

Z выбирают из галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_4 -алкокси, гидроксила, карбоксила, C_1 - C_4 -ацилоксила, фенокси, циано, нитро, amino, C_1 - C_4 -ациламино, гало C_1 - C_3 -алкила, гало C_1 - C_3 -алкокси, бензоил, линейного или разветвленного C_1 - C_8 -алкансульфоната, линейного или разветвленного C_1 - C_8 -алкансульфонамида, линейного или разветвленного C_1 - C_8 -алкилсульфонилметила, предпочтительно трифторметила;

X является OH или остатком с формулой NHR^3 ; в которой R^3 выбирают из

водорода, гидроксила, линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_5 -алкокси,

или C_1 - C_6 -фенилалкила, в которой указанный алкил, циклоалкил или алкенил необязательно заменены остатком $COOH$,

остатка с формулой SO_2R^4 , в которой R^4 является C_1 - C_2 -алкилом, C_3 - C_6 -циклоалкилом, C_1 - C_3 -галоалкилом.

Из вышеупомянутых соединений, в особенности предпочтительными являются соединения упомянутой формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, в которых

R^2 является водородом, и/или Y является S, и/или Z является трифторметилом.

Из вышеупомянутых соединений, в особенности предпочтительными являются соединения упомянутой формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, в которых

R^1 является водородом или CH_3 ;

X является OH;

R^2 является водородом или линейным C_1 - C_4 -алкилом,

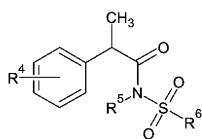
Y является гетероатомом, выбираемым из S, O и N;

Z выбирают из линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкила, линейного или разветвленного C_1 - C_4 -алкокси, гало C_1 - C_3 -алкила и гало C_1 - C_3 -алкокси.

Особенно предпочтительные соединения формулы (I) согласно заявленному изобретению выбирают из 2-метил-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты (далее обозначенной как DF2726Y) и ее фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно ее натриевой соли (далее обозначенной как DF2726A) и 2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно (2S)-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты (далее обозначенной как DF2755Y) и ее натриевой соли, также обозначенной как DF2755A.

Соединения формулы (I) раскрыты в WO 2010/031835, который также раскрывает метод их синтеза, их активность как ингибиторов ИЛ-8, а также их использование в лечении ИЛ-8-зависимых патологий, таких как транзиторная ишемическая атака, буллезный пемфигоид, ревматоидный артрит, идиопатический фиброз, гломерулонефрит и нарушения, вызванные ишемией и реперфузией.

Из упомянутых ИЛ-8 ингибиторов упомянутое производное 2-фенилпропановой кислоты представляет собой соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль,

в которой R^4 является линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкилом, бензоилом, фенокси, трифторметансульфонилокси; предпочтительно выбирают из бензоила, изобутила и трифторметансульфонилокси;

R^5 является H или линейным или разветвленным C_1 - C_3 -алкилом, предпочтительно H;

R^6 является линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкилом или трифторметилом; предпочтительно является линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкилом, более предпочтительно CH_3 .

В особенности предпочтительные соединения с формулой (II) согласно заявленному изобретению выбирают из R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионил метансульфонамид (также известен как Репариксин) и его фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительно упомянутое соединение - образуемая *in situ* лизиновая соль R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионил метансульфонамида (далее обозначено как DF1681B). Дополнительными, в особенности предпочтительными соединениями с формулой (II) согласно заявленному изобретению являются 2-(4-трифторметансульфонилокси)фенил]-N-метансульфонил пропионамид и их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно его натриевая соль, предпочтительно R(-)-2-(4-трифторметансульфонилокси)фенил]-N-метансульфонил пропионамид (также известен как DF2156Y) его натриевая соль (также известен как Ладариксин или DF2156A).

ИЛ-8 ингибиторы с формулами (II) раскрыты в WO 0024710 и WO 2005/090295, которые также раскрывают метод их синтеза, их активность как ингибиторов ИЛ-8, а также их использование в качестве ингибиторов хемотаксиса и дегрануляции нейтрофилов, вызванных ИЛ-8, и лечения ИЛ-8-зависимых патологий, таких как псориаз, неспецифический язвенный колит, меланома, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ), буллезный пемфигоид, ревматоидный артрит, идиопатический фиброз, гломерулонефрит и повреждения, вызванные ишемией и реперфузией.

Согласно заявленному изобретению, вызванная химиотерапией периферическая нейропатия может быть индуцирована любым химиотерапевтическим агентом с нейротоксичными побочными эффектами.

Предпочтительно упомянутый химиотерапевтический агент выбирают из следующего перечня: препараты платины, таксаны, эпотилоны, растительные алкалоиды, талидомид, леналидомид и помалидомид; карфилзомиб, бортезомиб и эрибулин.

Согласно варианту предпочтительного воплощения заявленного изобретения вызванная химиотерапией периферическая нейропатия индуцирована паклитакселом и оксалиплатином.

Примеры

Способы

Модель индуцирования нейропатии паклитакселом или оксалиплатином

Крысы-самцы Wistar (200-250 г, Harlan Italy) содержались в помещении с контролируемой температурой ($22 \pm 1^\circ C$), влажностью ($60 \pm 10\%$) и световым освещением (12 ч в день); еда и питьевая вода - в свободном доступе.

Крысам вводили:

1- четыре, по одному разу в день, внутривенные (и.п.) инъекции либо паклитаксела (Tocris, Italy) (2 мг/кг/день и.п.; кумулятивная доза 8 мг/кг и.п.), либо носителя (солевой раствор, 1 мл/кг/день и.п.), вводимые через день (дни 0, 2, 4, и 6), как описано в Polomano et al., Pain 2001, 94: 293-294. Поведенческое тестирование провели до введения паклитаксела/носителя (день-1) и повторно на 5-7-10-14 дни, после введения паклитаксела/носителя; или

2- оксалиплатин (2,4 мг/кг) растворили в 5% растворе глюкозы, вводили внутривенно (и.п.) из расчета 0,5 мл/крысу, в течение 5 последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель, как описано в Cavaletti et al., Eur. J. Cancer, 2001 37, 2457-63. Поведенческое тестирование провели до введения паклитаксела/носителя (день-1) и повторно на 3-5-7-10-14-21 дни, после введения паклитаксела/носителя.

Лечение препаратами в вышеописанных моделях

1. Введение DF2726A и DF1681B в модели с паклитакселом

В двух различных исследованиях, натриевую соль (2-метил-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты (обозначенную далее также как DF2726A) или R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионил метансульфонамид (Репариксин, DF1681Y), растворенные в водном растворе лизина с образованием соли *in situ* (обозначенную далее DF1681B), вводили согласно описанию ниже.

DF2726A (30 мг/кг) (5 мг/1 мл; 0,5 мл/ос/крысу) растворили в 10% SOLUTOL-HS15 и N-метилпирролидона (NMP) (SOLUTOL: NMP 2:1 по весу) и 90% раствора фосфатно-солевого буфера PBS

1X, и вводили один раз в день, с 3 по 11 дни после введения паклитаксела. Антиаллодинический эффект изучили на 5, 7, 10 и 14 дни после введения паклитаксела. Контрольным животным вводили носитель (10% SOLUTOL-NMP 2:1 по весу и 90% PBS, 5 мг/1 мл; 0.5 мл/ос/крысу).

DF1681B вводили непрерывной подкожной инфузией с использованием осмотических насосов ALZET Model 2ML2 (Charles River). В деталях, DF1681B (9,37 г) растворили в стерильном солевом растворе (25 мл) при концентрации 375 мг/мл и встряхивали в течение 10 мин. Осмотические насосы установили под анестезией (100 мг/кг кетамина и 10 мг/кг ксилазина и.п.) через хирургический разрез между лопатками. Насосы имплантировали за 3 дня до первой инъекции паклитаксела (день -3). Ведение препарата осуществляли непрерывно до +11 дня. Контрольным животным вводили носитель (стерильный солевой раствор).

2. Введение DF2726A и DF1681B в модели оксалиплатина

В двух различных исследованиях натриевую соль (2-метил-2-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]амино}фенил)пропановой кислоты (обозначенную далее также как DF2726A) или R-(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионил метансульфонамид (Репариксин, DF1681Y), растворенные в водном растворе лизина с образованием соли *in situ* (обозначенную далее DF1681B), вводили согласно описанию ниже.

DF2726A (30 мг/кг/ос) растворили в PBS и вводили в течение 24 последовательных дней, начиная за 3 дня до введения оксалиплатина и продолжая в течение последующих 21 дней после первого введения оксалиплатина. В течение этого периода, соединение вводили через 2 ч после введения оксалиплатина. Поскольку DF2726A является натриевой солью, его растворили при концентрации 16 мг/мл, чтобы получить дозу активного препарата 30 мг/кг.

DF1681B вводили непрерывным подкожным вливанием с использованием осмотических насосов ALZET Model 2ML2 (Charles River). Для получения скорости вливания 8 мг/ч/кг, как описано Cavalieri et al. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005, 18: 475-86, DF1681B (9,37 г) растворили в стерильном соляном растворе (25 мл) при концентрации 375 мг/мл и встряхивали в течение 10 мин. Осмотические насосы установили под анестезией (100 мг/кг кетамина и 10 мг/кг ксилазина и.п.). Насосы подготовили согласно инструкциям по эксплуатации изготовителя Alzet. В деталях, насосы заполнили 2 мл раствора DF1681B или носителя, с использованием стерильного шприца. Наконец, насосы хранили в водяной ванне в течение ночи в шкафу при 37°C.

Осмотический насос (Alzet model 2ML2; Charles River) установили через хирургический разрез на спине. Кратко, небольшой разрез был сделан в коже между лопатками, с формированием кармана, путем раздвигания подкожных соединительных тканей, наконец разрезы были зашиты и закрыты швами. Насосы установили за 3 дня до инъекции оксалиплатина (день -3) и заменены новыми на 14 день после установки.

Исследование механической аллодинии

Для оценки развития механической аллодинии, измерили чувствительность к осязательной стимуляции, используя Динамический Подошвенный Эстезиометр (DPA, Ugo Basile, Italy). Животных поместили в клетку с полом из металлической сетки, покрытым пластмассовым куполом, который позволил животным свободно передвигаться, без прыжков. Механический стимул затем осуществили в середине подошвенной кожи задней лапы. Сокращение было зафиксировано на уровне 50 г. Тестирование было выполнено на обеих лапах до (день -1) и затем в дни 5, 7, 10 и 14 после применения паклитаксела/носителя или в дни 0, 3, 5, 7, 10, 14 и 21 после применения паклитаксела/носителя.

Исследование холодовой аллодинии

Холодовую аллодинию измерили как количество отдергиваний лапы после нанесения ацетона на тыльную поверхность лапы (2). Каплю ацетона нанесли на тыльную поверхность лап при помощи шприца, соединенного с тонкой полиэтиленовой трубкой, в то время, когда крысы стояли на металлической сетке. Оживленную реакцию в форме отдергивания лапы, после растекания ацетона по дорсальной поверхности лапы, расценили как симптом холодовой аллодинии. Холодовые ответы были измерены на обеих лапах до (день -1) и затем на 5, 7 после применения паклитаксела/носителя или на 10 и 14 дней 0, 3, 5, 7, 10, 14 и 21 день после применения паклитаксела/носителя.

Статистический анализ

Все данные приведены как средние значения \pm SEM. Значимость различий между группами определили при помощи двойственного дисперсионного анализа (ANOVA), с последующим ретроспективным анализом для множественности сравнений по Бонферрони. Уровень значимости установили $P < 0.05$.

Пример 1. Эффект DF2726A на индуцированную паклитакселом механическую и холодовую аллодинию

Механическую и холодовую аллодинию исследовали в трех группах животных:

Имитация, которым не вводили паклитаксел, ни любое другое лечение, Контроль, которым вводили паклитаксел и носитель, и DF2726A-ВВЕДЕНИЕ, которым вводили паклитаксел и DF2726A. Применение препаратов было выполнено согласно протоколу, описанному в методике выше.

После введения паклитаксела животные в группах Контроль и DF2726A-ВВЕДЕНИЕ показали признаки явного наличия механической и холодовой аллодинии, в сравнении с группой Имитация (фиг. 1 и

фиг. 2).

В частности, в группе Контроль, в эксперименте с использованием Динамического Подошвенного Эстеziометра, полученный порог отдергивания лапы значительно снизился на 5, 7, 10 и 14 дни, признак начала развития нейропатии (фиг. 1, столбцы, помеченные черным).

В этой же группе в эксперименте на холодовую аллодинию полученный порог отдергивания лапы значительно снизился на 5, 7, 10 и 14 дни, признак начала развития нейропатии (фиг. 2, столбцы, помеченные черным).

Животные, которым постоянно вводили DF2726A (группа DF2726A-введение) показали значительное снижение механической аллодинии на 5 ($P<0.05$), 7 ($P<0.001$) и 10 ($P<0.001$) дни, в сравнении с животными, которым вводили носитель. На 14 день не регистрировали какого-либо значительного антиаллодинического эффекта (фиг. 1).

Аналогично, животные из группы DF2726A-ВВЕДЕНИЕ показали значительное снижение холодной аллодинии на 5 ($P<0.05$), 7 ($P<0.001$) и 10 ($P<0.001$) дни, в сравнении с животными, которым вводили носитель. На 14 день не регистрировали какого-либо значительного антиаллодинического эффекта (фиг. 2).

Полученные результаты явственно доказывают, что постоянное пероральное введение DF2726A в течение 14 дней (с -3 по 11 день) приводит к значительному снижению механической и холодной аллодинии на 5, 7 и 10 дни после введения паклитаксела.

С +12 по +14 день после введения паклитаксела крысы не получали фармакологическое лечение. Как показано на фиг. 1 и 2, на 14 день не регистрировали какого-либо значительного антиаллодинического эффекта в группе DF2726A-ВВЕДЕНИЕ, подтверждая тот факт, что антиаллодиническая активность напрямую связана с введением соединения.

Пример 2. Эффект DF1681B на индуцированную паклитакселом механическую и холодовую аллодинию

Механическую и холодовую аллодинии исследовали в трех группах животных: Имитация, которым не вводили паклитаксел, ни любое другое лечение, Контроль, которым вводили паклитаксел и носитель, и DF1681B-ВВЕДЕНИЕ, которым вводили паклитаксел и DF1681B. Применение препаратов было выполнено согласно протоколу, описанному в методике выше. После введения паклитаксела животные в группах Контроль и DF1681B-ВВЕДЕНИЕ показали явную механическую и холодовую аллодинии, в сравнении с группой Имитация (фиг. 3 и 4). В частности, в группе Контроль, в эксперименте с использованием Динамического Подошвенного Эстеziометра полученный порог отдергивания лапы значительно снизился на 5, 7, 10 и 14 дни, признак нейропатии (фиг. 3).

Животные, которым вводили DF1681B, показали значительное снижение механической аллодинии на 5 ($P<0.01$), 7 ($P<0.001$) и 10 ($P<0.001$) дни, в сравнении с животными, которым вводили носитель. На 14 день не регистрировали какого-либо значительного антиаллодинического эффекта (фиг. 4). В экспериментах с холодной аллодинией в группе Контроль животные показали значительное увеличение количества (порога) отдергиваний лапы на 5, 7, 10 и 14 дни, признак нейропатии (фиг. 3). Животные, которым вводили DF1681B, показали значительное снижение холодной аллодинии на 5 ($P<0.01$), 7 ($P<0.001$) и 10 ($P<0.001$) дни, в сравнении с животными, которым вводили носитель. На 14 день не регистрировали какого-либо значительного антиаллодинического эффекта (фиг. 4). Полученные результаты явственно свидетельствуют, что введение DF1681B приводит к значительному снижению механической и холодной аллодинии на 5, 7 и 10 дни после введения паклитаксела. Имплантация насосов на -3 день до введения паклитаксела приводит к значительной активности вплоть до 10 дня.

На 14 день, три дня спустя прекращения введения DF1681B, не регистрировали какого-либо значительного эффекта, что является доказательством того, что антиаллодиническая активность напрямую зависит от введения препарата.

Пример 3. Эффект DF1681B на индуцированную оксалиплатином механическую и холодовую аллодинию

Механическую и холодовую аллодинии исследовали в трех группах животных:

Имитация, которым не вводили оксалиплатин, ни любое другое лечение, Контроль, которым вводили оксалиплатин и носитель, и DF1681B-ВВЕДЕНИЕ, которым вводили оксалиплатин и DF1681B. Применение препаратов было выполнено согласно протоколу, описанному в методике выше.

Введение DF1681B не проявило антиаллодинического эффекта на 3 день (фиг. 5), в то время как в дни 5, 7, 10, 14, 21 показало значительное уменьшение холодной аллодинии (фиг. 5). В экспериментах с холодной аллодинией животные показали много отдергиваний лапы, со значительным увеличением во всех экспериментальных временных точках (3, 5, 7, 10, 14, 21 день) из-за невропатии (фиг. 5).

В экспериментах с механической аллодинией порог отдергивания лапы значительно снизился только в дни 14 и 21 (фиг. 6); DF1681B в эти дни показал значительный антиаллодинический эффект (фиг. 6).

Пример 4. Эффект DF2726A на индуцированную оксалиплатином механическую и холодовую аллодинию

Механическую и холодовую аллодинии исследовали в трех группах животных:

Имитация, которым не вводили оксалиплатин, ни любое другое лечение, Контроль, которым вводили оксалиплатин и носитель, и DF2726A-ВВЕДЕНИЕ, которым вводили оксалиплатин и DF2726A. Применение препаратов было выполнено согласно протоколу, описанному в методике выше.

В экспериментах с холодной аллодинией животные, которым вводили носитель, показали много отдергиваний лапы, значительное увеличение во всех экспериментальных временных точках (3, 5, 7, 10, 14, 21 день) из-за невropатии (фиг. 7). Введение DF2726A не проявило антиаллодинического эффекта на 3 день, в то время как в дни 5, 7, 10, 14, 21 показало значительное уменьшение холодной аллодинии (фиг. 7). В экспериментах с механической аллодинией порог отдергивания лапы значительно снизился только в дни 14 и 21 (фиг. 8); DF2726A в эти дни показал значительный антиаллодинический эффект (фиг. 8).

Пример 5. Эффект репариксина на модификации индуцированного паклитакселом цитоскелета

В данном исследовании изучали эффект паклитаксела, который вводили отдельно или в сочетании с репариксином (DF1681Y; R-(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионил метансульфонамид), растворенный в водном растворе лизина для образования соли *in situ*, на компоненты цитоскелета и структуры. В качестве экспериментальной модели использовали клеточную линию F-11, продукт гибридизации мышшиной клеточной линии нейробластом N18TG-2 с сенсорными нейронами дорсальных корешковых ганглий эмбриона крысы. Эти клетки были выбраны из-за присутствия нейронных маркеров и свойств, которые уникальны для сенсорных нейронов родительской крысы. Клеточная культура и обработка

Клетки F11 (ECACC, Salisbury, UK) культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) (Euroclone, MI, Italy) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки производства США (Sigma-Aldrich St. Louis, CO, USA), 1% пенициллина/стрептомицина (Euroclone) и 1% глутамина (Euroclone). После этого клетки дифференцировали с мышшиным фактором роста нервной ткани (mNGF), растворенным в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла с 1% пенициллина/стрептомицина и 1% глутамина (без эмбриональной бычьей сыворотки) при конечной концентрации 50 нг/мл. Замену среды проводили каждые 3 дня, до окончательной дифференциации спустя 7 дней. Нейроны не обрабатывали (контроль) или обрабатывали в течение 24 ч с репариксином [10 мкМ конечная концентрация], паклитакселом (Sigma-Aldrich) [10 нМ конечная концентрация] и комбинацией двух молекул.

Иммунофлуоресценция

Клетки зафиксировали в 4% параформальдегиде в фосфатно-солевом буферном растворе в течение 20 мин при комнатной температуре и пермеабелизировали в метаноле в течение 5 мин при -20°C. Клетки затем заблокировали в фосфатно-солевом буферном растворе, содержащем 4%-й бычий сывороточный альбумин, в течение 30 мин, и инкубировали с первичными антителами, растворенными в растворе для блокирования в течение ночи в 4°C: кроличий α -тубулин (Abscam, Кембридж, Великобритания) 1:500; мышшиный α -тубулин (Abscam) 1:200 и ацетилированный мышшиный α -тубулин (Abeam) 1:1000. Клетки затем промыли в фосфатно-солевом буферном растворе несколько раз перед инкубированием со вторичными антителами, коза анти-кролик, конъюгированные с Alexafluor 633 (1:2000) и коза анти-мышшь, конъюгированные с Alexafluor 488 (1:2000), (Life Technologies, Калифорния, США) в течение 30 мин при комнатной температуре. После обильного промывания, установили покровные стекла с использованием средства Vectashield с DAPI (Vector Laboratories Burlingame, Калифорния, США) и затем наблюдали в софокусном лазерном микроскопе.

Результаты

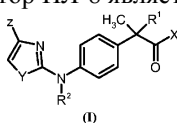
В нейронах контроля, исследованных для ацетилированного α -тубулина (маркер стабильных микроканальцев), ацетилированный тубулин подавал признаки умеренного присутствия. Тот же самый маркер был оценен в обработанных паклитакселом нейронах. В соответствии с известными источниками в данной области техники паклитаксел увеличил содержание ацетилированного α -тубулина, затронув динамику микроканальцев и вызвав стабилизацию и созревание дендритных шипиков. На самом деле интенсивность флуоресценции в невритах кажется более интенсивной и также очевидны увеличение диаметра невритов и укрепление структуры цитоскелета. В эксперименте, используя комбинацию паклитаксела и репариксина, ацетилированный α -тубулин проявляется схожим с контролем, таким образом указывая, что присутствие репариксина противодействует эффектам паклитаксела, что вызывает повышение стабильности микроканальцев путем увеличения ацетилирования α -тубулина и толщины невритов. Затем клетки исследовали с анти- α -тубулином и анти- β -тубулином как в контроле, так и группах с лечением и провели двойную и одинарную иммунофлуоресценцию. Когда нейроны обрабатывали паклитакселом, наблюдалось уменьшение интенсивности флуоресценции β -тубулина. Также в этом эксперименте с α - и β -тубулином комбинация паклитаксела и репариксина смогла противодействовать эффекту одного только паклитаксела на формирование димеров, и клетки казались более схожими с клетками контроля. Результаты демонстрируют, что ингибирование IL-8 в состоянии предотвратить побочный эффект химиотерапии в форме аллодинии (как механической, так и холодной) на моделях крыс, а также противодействовать воздействию паклитаксела на стабильность микроканальцев и структуру цитоскелета в химерной нейронной клеточной линии.

Совокупность полученных новаторских результатов доказывает, что провоспалительные цитокины и хемокины участвуют в патогенезе острой и хронической периферической боли [Wang XM et al., Cytokine 2012; 59:3-9; Ramesh G. 2014; Inflamm Cell Signal 1(3)]. В ответ на вызванное химиотерапией повреждение инфильтрация макрофага приводит к последующему образованию множества посредников, среди которых провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) играют существенную роль в иницировании и прогрессии ПХПН. Прежде всего, хемокин ИЛ-8 участвовал в непосредственном содействии дегенерации мотонейрона [De Paola M et al., Neuroimmunomodulation 2007; 14(6):310-6].

Относительно механизмов ослабления вызванной химиотерапией периферической нейропатии ингибиторами ИЛ-8 лабораторные исследования показывают, что репариксин смог противодействовать воздействию на компоненты цитоскелета и структуры, вызванные паклитакселом. В частности, соединение остановило индукцию ацетилирования тубулина, маркера стабильности микроканалцев и увеличенную толщину невритов, вызванные лечением паклитакселом, способствуя восстановлению физиологической динамики микроканалцев.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ингибитора ИЛ-8 в профилактике или лечении вызванной химиотерапией периферической нейропатии, где указанный ингибитор ИЛ-8 является соединением с формулой (I)



где

R¹ является водородом или CH₃;

R² является водородом или линейным C₁-C₄-алкилом;

Y является гетероатомом, выбираемым из S, O и N;

Z выбирают из галогена, линейного или разветвленного C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, C₁-C₄-алкокси, гидроксила, карбоксила, C₁-C₄-ацилоксила, фенокси, циано, нитро, amino, C₁-C₄-ациламино, гало C₁-C₃-алкила, гало C₁-C₃-алкокси, бензоила, линейного или разветвленного C₁-C₈-алкансульфоната, линейного или разветвленного C₁-C₈-алкансульфонамида, линейного или разветвленного C₁-C₈-алкилсульфонилметила;

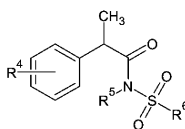
X является OH или остатком с формулой NHR³;

при этом R³ выбирают из

водорода, гидроксила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₅-алкокси или C₁-C₆-фенилалкила, в которой указанный алкил, циклоалкил или алкенил необязательно заменены остатком COOH или

остатка с формулой SO₂R⁴, в которой R⁴ является C₁-C₂-алкилом, C₃-C₆-циклоалкилом, C₁-C₃-галоалкилом; или

соединением с формулой (II)



(II)

или фармацевтически приемлемой солью, где

R⁴ является линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом, бензоилом фенокси, трифторметансульфонилокси;

R⁵ является H или линейным или разветвленным C₁-C₃-алкилом;

R⁶ является линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом или трифторметилом.

2. Применение по п.1 в профилактике и/или лечении аллодинии, связанной с вызванной химиотерапией периферической нейропатией.

3. Применение по любому из пп.1 или 2, при котором указанный ингибитор ИЛ-8 является ингибитором активности ИЛ-8, опосредованной взаимодействием обоими рецепторами CXCR1 и CXCR2.

4. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный ингибитор ИЛ-8 является соединением с формулой (I), где R² является водородом, и/или Y является S, и/или Z является трифторметилом.

5. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный ингибитор ИЛ-8 является соединением с формулой (II), где R⁴ выбран из бензоила, изобутила и трифторметансульфонилокси, и/или R⁵ является H, и/или R⁶ является линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом, и/или R⁶ является CH₃.

6. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный ингибитор ИЛ-8 является соединением с формулой (I), где

R¹ является водородом или CH₃;

X является OH;

R² является водородом или линейным C₁-C₄-алкилом,

Y является гетероатомом, выбираемым из S, O и N;

Z выбирают из линейного или разветвленного C₁-C₄-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄-алкокси, гало C₁-C₃-алкила и гало C₁-C₃-алкокси.

7. Применение по любому из пп.1-4 или 6, при котором указанное соединение выбирают из 2-метил-2-(4-{4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил}амино)фенил)пропановой кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей.

8. Применение по п.7, при котором указанное соединение представляет собой натриевую соль 2-метил-2-(4-{4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил}амино)фенил)пропановой кислоты.

9. Применение по любому из пп.1-4 или 6, при котором указанное соединение представляет собой (2S)-2-(4-{4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил}амино)фенил)пропановую кислоту и ее фармацевтически приемлемые соли.

10. Применение по п.9, при котором указанное соединение представляет собой натриевую соль (2S)-2-(4-{4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил}амино)фенил)пропановой кислоты.

11. Применение по п.1, при котором указанное соединение выбирают из R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионилметансульфонамид или его фармацевтически приемлемых солей.

12. Применение по п.11, при котором указанное соединение лизиновую соль *in situ* R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионилметансульфонамида.

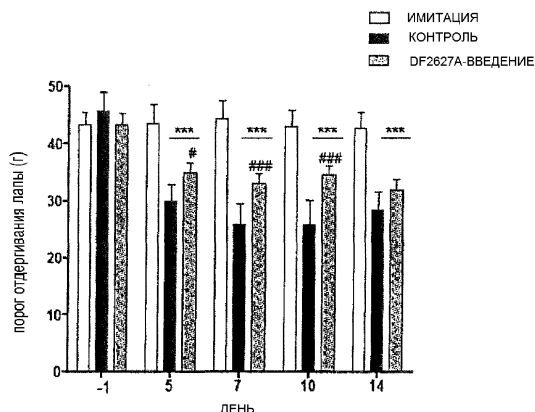
13. Применение по любому из пп.1-3 или 5, при котором указанное соединение представляет собой R(-)-2-(4-трифторметансульфонилокси)фенил]-N-метансульфонилпропионамид или его фармацевтически приемлемые соли.

14. Применение по п.13, при котором указанное соединение представляет собой натриевую соль R(-)-2-(4-трифторметансульфонилокси)фенил]-N-метансульфонилпропионамида.

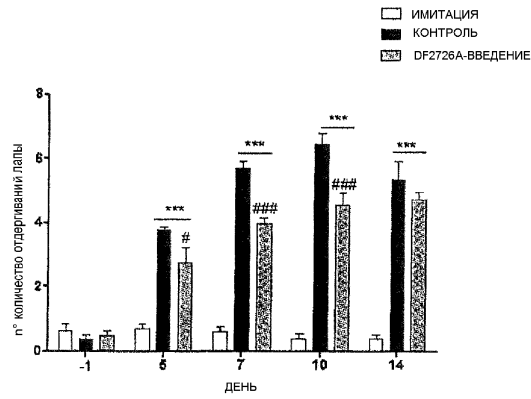
15. Применение по любому из пп.1-14, при котором указанная вызванная химиотерапией периферическая нейропатия индуцирована химиотерапевтическим агентом, выбранным из следующего перечня: препараты платины, таксаны, эпотилоны, растительные алкалоиды, талидомид, леналидомид и помалидомид; карфилзомиб, бортезомиб и эрибулин.

16. Применение по п.15, при котором указанная вызванная химиотерапией периферическая нейропатия индуцирована химиотерапевтическим агентом, выбранным из следующего перечня: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, паклитаксел, кабазитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, эпопозид, талидомид, леналидомид, помалидомид, карфилзомиб, бортезомиб и эрибулин.

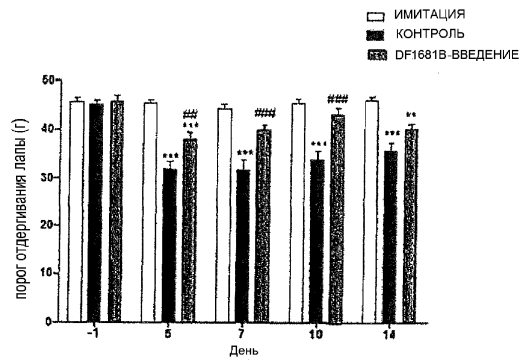
17. Применение по п.15, при котором указанный химиотерапевтический агент выбирают из паклитаксела и оксалиплатина.



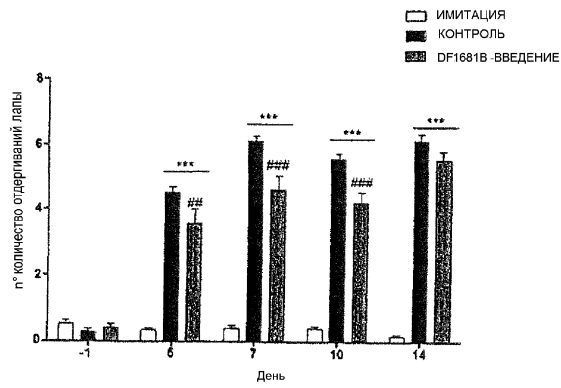
Фиг. 1



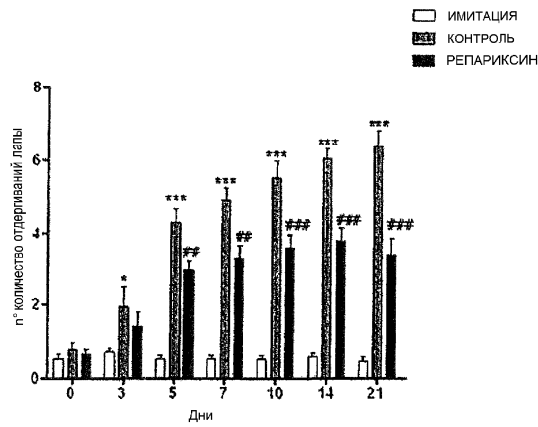
Фиг. 2



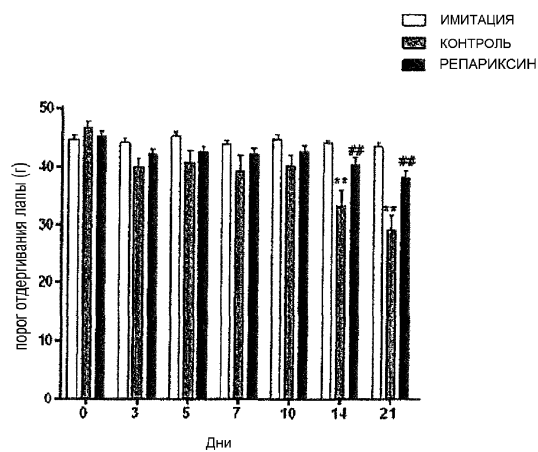
Фиг. 3



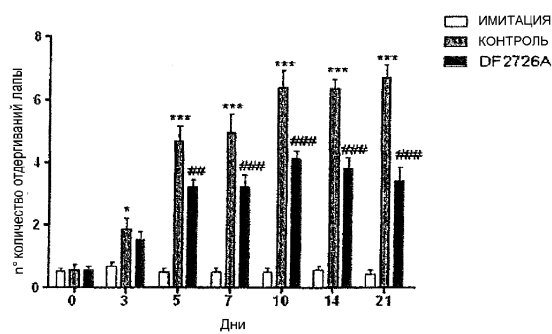
Фиг. 4



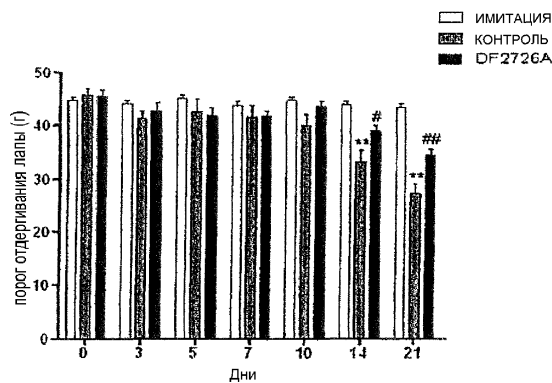
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8