

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 236**

51 Int. Cl.:

A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2011 PCT/FR2011/050432**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11107710**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2011 E 11712951 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2542235**

54 Título: **Utilización del riluzol para tratar o prevenir los efectos indeseables de agentes anticancerígenos**

30 Prioridad:
02.03.2010 FR 1051491

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2018

73 Titular/es:
**UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE (100.0%)
49 Boulevard François Mitterrand
63000 Clermont Ferrand, FR**

72 Inventor/es:
**BUSSEROLLES, JÉRÔME;
ALLOUI, ABDELKRIM;
LAZDUNSKI, MICHEL y
ESCHALIER, ALAIN**

74 Agente/Representante:
SALVA FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkingen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 660 236 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

Utilización del riluzol para tratar o prevenir los efectos indeseables de agentes anticancerígenos

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere al riluzol para una utilización para tratar o prevenir los efectos indeseables relacionados con la administración de agentes anticancerígenos que presentan efectos neurotóxicos, como por ejemplo las sales de platino, los taxanos y los alcaloides de la vinca.

El riluzol

10

- [0002]** El riluzol, que está comercializado por Aventis bajo la denominación comercial de Rilutek®, actualmente está indicado para prolongar la esperanza de vida o retrasar el recurso a la ventilación mecánica asistida en pacientes afectados de esclerosis lateral amiotrófica (Miller et al. Neurology 2009 73:1218-26).

15 **El oxaliplatino**

- [0003]** El oxaliplatino es un agente antineoplásico, citotóxico, compuesto por un átomo de platino complejoado con un 1,2-diaminohexano (DACH) y un grupo oxalato. Se utiliza, entre otros, en el tratamiento de cánceres colorrectales. Recientemente se ha empleado en el tratamiento del cáncer colorrectal en estadio metastásico
20 avanzado (Baker, Rev Gastroenterol Disord. 2003 3:31-8; Screnci et al., Br J Cancer 2000 82:966-72) y ha demostrado asimismo una actividad en otros cánceres: ovario, mama, pulmón (Muggia, Semin Oncol. 2004 31:17-24; Petit et al., Anticancer Drugs. 2006 17:337-43). La neurotoxicidad es un efecto indeseable frecuente de esta molécula y se presenta a menudo de dos formas: aguda y crónica.

- 25 **[0004]** La neurotoxicidad aguda se caracteriza por la aparición rápida de una disestesia distal inducida por el frío con o sin parestesias (Gamelin et al., Semin Oncol. 2002 29:21-33; Lehky et al., Muscle Nerve. 2004 29:387-92), y trastornos musculares: miotonía, calambres, fasciculaciones musculares prolongadas que afectan a las piernas, a las manos y a las mandíbulas y entorpecen el movimiento (Grolleau et al., J Neurophysiol. 2001 85:2293-7). Entre el 85 % y el 95 % de los pacientes tratados desarrollan estos síntomas que comienzan durante la perfusión y persisten
30 durante las 24 a 48 primeras horas.

- [0005]** La intensidad de esta neurotoxicidad aguda depende de las concentraciones plasmáticas de oxaliplatino, y por tanto conviene evitar los picos de concentración (Grothey, Clin Colorectal Cancer. 2005 5:S38-S46). La resolución de los síntomas ocurre en una semana aproximadamente, pero reaparecen en la siguiente
35 perfusión. Comparado con otros agentes derivados del platino, el perfil neurotóxico del oxaliplatino es particular a causa de esta neurotoxicidad aguda. En pacientes que presentan dichos síntomas agudos, los estudios han mostrado poca o ninguna degeneración axónica, lo que sugiere un efecto específico del oxaliplatino sobre las neuronas sensoriales y las neuronas motoras. La intensidad de los trastornos observados y particularmente de la hipersensibilidad al frío, después de las primeras curas, es un marcador de neurotoxicidad.

40

- [0006]** La neurotoxicidad periférica crónica y acumulativa se considera como el efecto indeseable limitante de dosis del oxaliplatino y puede tener como consecuencia la interrupción del tratamiento. La neurotoxicidad se manifiesta por síntomas que pueden incluir una neuropatía sensorial periférica, una alteración sensitiva, una ataraxia sensorial, y/o un déficit de coordinación fina sensoriomotora. La neuropatía se desarrolla progresivamente en el 10 al
45 15 % de los pacientes después de una dosis acumulada de 780 a 850 mg/m², lo que corresponde a aproximadamente seis ciclos de la dosis de 85 mg/m² (Gamelin et al., Semin Oncol 2002 29:21-33). La neuropatía sensorial periférica aparece en forma de parestesias y de disestesias distales (mano, pie, dedo del pie), con pérdida de sensaciones. La neuropatía sensitiva, la ataxia sensorial, y/o el déficit de coordinación fina sensoriomotora se traduce en dificultades para escribir, sujetar objetos, etc. El desarrollo de la neuropatía sensitiva está correlacionado
50 con la dosis acumulada de oxaliplatino (Wilson et al., J Clin Oncol. 2002 20:1767-74).

- [0007]** Algunos trabajos realizados en animales han conducido a la puesta a punto de un modelo de neurotoxicidad inducida por infusión única de oxaliplatino con los principales síntomas encontrados en los humanos, en particular la hipersensibilidad al frío (Ling et al., Toxicology. 2007 234:176-84; Ling et al., Pain. 2007 128:225-34).

55

- [0008]** Más generalmente, la neurotoxicidad es un efecto indeseable común a numerosos agentes anticancerígenos. Así, los taxanos y la vincristina inducen una neuropatía en los humanos (Quastoff and Hartung, J Neurol. 2002 249:9-17; Stillman and Cata, Curr Pain Headache Rep. 2006 18:321-324; Park et al., Curr Med Chem. 2008 15: 3081-3094). El documento US-A-2008/124333 divulga la combinación del riluzol y de un agente

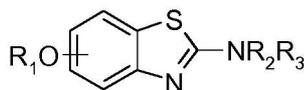
anticancerígeno, por ejemplo el carboplatino o el paclitaxel. El documento WO-A2006/099739 divulga la utilización de polipéptidos ADNF para el tratamiento de la neurotoxicidad, incluida la hiperalgesia térmica, inducida por agentes anticancerígenos. El documento WO-A-2009/028605 divulga un método de cribado para identificar los compuestos capaces de atenuar los compuestos capaces de atenuar los trastornos nerviosos periféricos secundarios a una terapia anticancerígena. Lefebvre et al. divulgan en Soc. Neurosc., 26 (1-2), 2000, 1216, que el pretratamiento con el riluzol, la lamotrigina o la gabapentina reduce la hipersensibilidad al frío así como la hipersensibilidad mecánica y el desarrollo de dolores neuropáticos secundarios a las lesiones neuronales en un modelo CCI (chronic constriction injury). Existe por tanto una necesidad de compuestos capaces de tratar o de prevenir los efectos indeseables inducidos por los agentes anticancerígenos, en particular los agentes anticancerígenos que presentan una neurotoxicidad.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0009] Se halló que el riluzol permite prevenir la aparición de efectos indeseables relacionados con la administración del oxaliplatino.

[0010] Más particularmente, los inventores evaluaron el potencial del riluzol para reducir los fenómenos de hipersensibilidad al frío. En un modelo animal, se ha halló que el riluzol es capaz de corregir la hipersensibilidad al frío inducida por el oxaliplatino. Este efecto importante deja esperar una acción benéfica del riluzol sobre todos los síntomas sensoriales, en particular de la neurotoxicidad, observados durante la administración de oxaliplatino en humanos.

[0011] Por ello, un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



25

en la que:

- R1 se selecciona entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 y un grupo halogenoalquilo C1-C6;
- R2, R3, idénticos o diferentes, se seleccionan entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, para una utilización en el tratamiento o la prevención de un efecto indeseable, siendo este efecto indeseable la neurotoxicidad, inducida por un agente anticancerígeno.

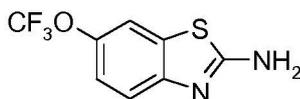
35

[0012] La presente descripción divulga también la utilización de un tal compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un efecto indeseable, en particular de la neurotoxicidad, inducida por un agente anticancerígeno.

[0013] R1 puede ser por ejemplo un grupo halogenoalquilo, preferentemente perhalogenoalquilo. Preferentemente, R1 es un grupo perfluoroalquilo, como el trifluorometilo.

[0014] R2 y/o R3 pueden por ejemplo representar un átomo de hidrógeno.

[0015] En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza porque se trata del compuesto de fórmula (II):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto de fórmula (II).

[0016] Según la presente invención, los radicales Alquilo representan radicales hidrocarbonados saturados, en cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. En particular se pueden citar, cuando son lineares, los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. En particular se pueden citar, cuando son ramificados o sustituidos por uno o varios radicales alquilo, los radicales isopropilo, *terc*-butilo, 2-metilbutilo, 2-metilfenilo, y 1-metilpentilo.

[0017] Los radicales halogenoalquilos según la presente invención designan radicales alquilos como los definidos anteriormente en los que uno o varios átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), en particular por un átomo de cloro o de flúor. Los radicales halogenoalquilos pueden ser radicales perhalogenoalquilo, es decir, radicales halogenoalquilos en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno, en concreto radicales perfluoroalquilos de fórmula C_nF_{2n+1} donde n representa un número entero comprendido entre 1 y 6. Como ejemplo de grupo perfluoroalquilo, se puede citar en concreto el trifluorometilo.

[0018] Los efectos indeseables, en particular la neurotoxicidad, pueden tratarse en cualquier estadio. Por «*tratamiento*» se entiende tratamiento a título curativo (con el objetivo de aliviar, frenar o detener los efectos indeseables). Por «*prevención*» se entiende tratamiento a título profiláctico (con el objetivo de reducir el riesgo de apariciones de los efectos indeseables).

[0019] La expresión «*sal farmacéuticamente aceptable*» hace referencia a las sales de adición ácida relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición ácida pueden prepararse haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma depurada con un ácido orgánico o inorgánico y aislando la sal así formada. Entre los ejemplos de sales de adición ácida se encuentran las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-hidroxi-naftoatos, ácido genticónico, isetionatos, di-p-toluoltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexil sulfamatos y quinateslaurilsulfonato, y análogos. (Véase por ejemplo S.M. Berge et al. «Pharmaceutical Salts» J. Pharm. Sci, 66:p.1-19 (1977)). En un modo de realización preferido, dicho compuesto de fórmula (I) es el riluzol (que está representado por la fórmula (II) anterior). Por «*riluzol*» se entiende el 2-amino-6-trifluoro-metoxi-benzotiazol, así como las sales farmacéuticamente aceptables. El riluzol puede por ejemplo prepararse según el procedimiento descrito en la patente EP 0 050 551. La utilización del riluzol para el tratamiento de patologías neurodegenerativas se describe por ejemplo en la patente US 6,872,739 y en la solicitud de patente EP 0 558 861.

[0020] En una realización preferida de la invención, el agente anticancerígeno es una sal de platino. Las sales de platino se utilizan corrientemente en el tratamiento de cánceres. Sin embargo, las sales de platino inducen numerosos efectos indeseables, que incluyen la neurotoxicidad, la mielosupresión, la nefrotoxicidad, la ototoxicidad, náuseas y vómitos.

[0021] En el marco de la presente invención, el efecto indeseable corresponde a la neurotoxicidad, que se manifiesta concretamente por una hipersensibilidad al frío y/o trastornos musculares. Sin embargo, existen otros efectos indeseables, como la mielosupresión, la nefrotoxicidad, la ototoxicidad, náuseas y vómitos. El experto en la materia podrá consultar S. Wolf et al., European Journal of Cancer 2008, 44: 1507-1515.

[0022] En una realización, el efecto indeseable es la hipersensibilidad al frío.

[0023] Las sales de platino utilizadas durante el tratamiento de cánceres incluyen particularmente el oxaliplatino (comercializado con el nombre de Eloxatine®), el cisplatino (CDDP, comercializado con el nombre Cisplatyl®) y el carboplatino (CDCP, comercializado con el nombre Paraplatine®). El oxaliplatino, el cisplatino y el carboplatino son por tanto las sales de platino preferidas según la invención. De forma particularmente preferida, la sal de platino es el oxaliplatino.

[0024] El oxaliplatino se utiliza particularmente durante el tratamiento de cánceres de colon, cánceres colorrectales, cánceres de ovario y cánceres de estómago. Su asociación con el 5-fluorouracilo y el ácido folínico se denomina el protocolo FOLFOX. Respecto de las otras sales de platino, este medicamento es poco hematotóxico y no tiene toxicidad renal. En cambio, presenta una fuerte neurotoxicidad. Es responsable de neuropatías sensitivas

particulares, exageradas por el frío y cuya severidad aumenta con la dosis acumulada.

[0025] El cisplatino es la base de numerosos protocolos de quimioterapia, y se utiliza en concreto para el tratamiento de cánceres de testículo, de cánceres de próstata, de cánceres de cuello de útero, de cánceres de ovario, de cánceres de endometrio, de cánceres de pulmón, de cánceres de vejiga, de cánceres de las vías aerodigestivas, de sarcomas y de neuroblastomas. Sus toxicidades principales son renales (nefrotoxicidad tubular) y neurológicas (neurotoxicidad).

[0026] El carboplatino, descubierto en 1975, posee dos grupos carboxilatos en lugar de dos átomos de cloro en el caso del cisplatino. Se utiliza para el tratamiento de cánceres de testículo, de cánceres de ovario, de cánceres de las vías aerodigestivas y de cánceres de pulmón. En cuanto al cisplatino, tiene una toxicidad renal y neurológica menor. Sin embargo, existe un riesgo más marcado de sangrado.

[0027] La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), en particular el riluzol, para una utilización en el tratamiento o la prevención de un efecto indeseable, este efecto indeseable siendo la neurotoxicidad, inducida por un agente anticancerígeno que no sea una sal de platino. De hecho, la mayoría de los agentes anticancerígenos presentan efectos indeseables, y en concreto una neurotoxicidad. Dado que los inventores han demostrado que un compuesto de fórmula (I) conviene al tratamiento y/o a la prevención de la neurotoxicidad inducida por el oxaliplatino, es posible deducir que el compuesto de fórmula (I) conviene asimismo al tratamiento y/o a la prevención de la neurotoxicidad inducida por otros agentes anticancerígenos.

[0028] En una realización, el efecto indeseable es la hipersensibilidad al frío.

[0029] Por «*agente anticancerígeno*» se entiende aquí cualquier principio activo utilizado para el tratamiento del cáncer. Los agentes anticancerígenos incluyen en concreto los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los agentes intercalantes, los venenos mitóticos, los antibióticos antitumorales y los modificadores de la estructura terciaria del ADN como los inhibidores de topoisomerasas. El agente anticancerígeno según la invención es un agente anticancerígeno que induce una neurotoxicidad como efecto indeseable. En concreto ese es el caso de los venenos mitóticos, como los alcaloides de la vinca y los taxanos.

[0030] Por «*alcaloide de la vinca*» o «*alcaloide de la vincapervinca*» se entiende aquí un alcaloide que puede extraerse de la vincapervinca (*Vinca rosea* et *Catharanthus roseus*, por ejemplo) o un alcaloide derivado de esta. Los alcaloides de la vinca incluyen la vincristina, la vinblastina, la vindesina y la vinorelbina.

[0031] Por «*taxano*», se entiende aquí un terpeno que puede extraerse de un tejo (*Taxus*) o un terpeno derivado de este. Los taxanos incluyen el paclitaxel (comercializado con el nombre de Taxol®) y el docetaxel (comercializado con el nombre de Taxotère®).

[0032] También es el caso de las sales de platino, como se ha mencionado más arriba.

[0033] En el marco de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), más particularmente el riluzol, se utiliza preferentemente en combinación con el agente anticancerígeno cuyos efectos indeseables previenen. La administración del compuesto de fórmula (I) y del agente anticancerígeno puede ser simultánea o secuencial.

[0034] El agente anticancerígeno puede estar presente en el seno de la misma composición farmacéutica que el compuesto de fórmula (I). La invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principios activos, un compuesto de fórmula (I), más particularmente el riluzol, así como un agente anticancerígeno, más particularmente una sal de platino. Según una realización, la composición farmacéutica comprende el riluzol y un agente anticancerígeno. Según otra realización, la composición farmacéutica comprende el riluzol y el oxaliplatino.

[0035] Alternativamente, el agente anticancerígeno puede estar presente en una composición farmacéutica separada de la que contiene el compuesto de fórmula (I). Un aspecto de la divulgación se refiere por tanto a una combinación (kit) que contiene (i) una primera composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I); y (ii) una segunda composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente anticancerígeno. Un kit según la divulgación puede comprender eventualmente instrucciones relativas al modo de administración de la primera y de la segunda composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención de un cáncer. La utilización (administración) de la primera y de la segunda composición farmacéutica de una tal combinación (kit) puede ser simultánea o secuencial.

Según una realización, la primera composición farmacéutica comprende el riluzol y la segunda composición farmacéutica comprende una sal de platino. Según otra realización, la primera composición farmacéutica comprende el riluzol y la segunda composición farmacéutica comprende el oxaliplatino.

5 **[0036]** Por «vehículo farmacéuticamente aceptable», se entiende cualquier solvente, medio de dispersión, agente retardante de la absorción, etc que no produzca reacción secundaria, por ejemplo alérgica, en humanos o animales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por el experto en la materia, e incluyen los descritos en «Remington's Pharmaceutical Sciences» (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985). El vehículo farmacéuticamente aceptable se elige en concreto en función de la vía de administración, que por ejemplo
10 puede ser oral, sublingual, nasal, bucal, rectal, parenteral (es decir, intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular). La vía de administración es preferentemente oral o parenteral. La dosis depende de factores tales como el principio activo considerado, el modo de administración, la indicación terapéutica, la edad, el peso y el estado del paciente.

15 **[0037]** De forma ventajosa, las composiciones farmacéuticas según la divulgación y las combinaciones (kits) según la divulgación se utilizan para el tratamiento o la prevención de un cáncer. El cáncer puede elegirse entre un cáncer de testículo, un cáncer de tiroides, un cáncer de ovario, un cáncer de cuello del útero y/o del endometrio, un cáncer de mama, un cáncer de esófago, un cáncer de vejiga, un cáncer de la esfera de la otorrinolaringología (ORL), un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un sarcoma, un
20 neuroblastoma, un cáncer colorrectal, un cáncer rectal y un cáncer de colon.

[0038] En una realización particularmente preferida, las composiciones farmacéuticas según la divulgación y las combinaciones (kits) según la divulgación contienen oxaliplatino en calidad de sal de platino, riluzol en calidad de compuesto de fórmula (I), y se utilizan para el tratamiento o la prevención de un cáncer colorrectal. En dichas
25 composiciones farmacéuticas y combinaciones (kits) según la divulgación, el riluzol permite tratar o prevenir los efectos indeseables, en particular la neurotoxicidad inducida por el agente antineoplásico que es el oxaliplatino. Un aspecto de la divulgación se refiere asimismo a un método de tratamiento o de prevención de un efecto indeseable inducido por un agente anticancerígeno, que comprenda la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), más particularmente del riluzol, a un individuo. Este individuo puede ser un individuo
30 que haya sido tratado por el agente anticancerígeno, que esté en tratamiento por el agente anticancerígeno o que va a ser tratado por el agente anticancerígeno. Las diferentes características desarrolladas anteriormente se aplican a este método. Así, el agente anticancerígeno puede ser una sal de platino, en concreto el oxaliplatino. Así igualmente, el efecto indeseable puede ser la neurotoxicidad, por ejemplo la hipersensibilidad al frío. El individuo es preferentemente un mamífero, más particularmente un humano. La dosis terapéutica eficaz puede determinarse
35 fácilmente por el experto en la materia. Un aspecto de la divulgación se refiere igualmente a un método de tratamiento o de prevención de un cáncer, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), más particularmente del riluzol, en combinación con un agente anticancerígeno, más particularmente una sal de platino, en concreto el oxaliplatino, a un individuo que lo necesite. Según una característica de este aspecto, el método es un método de tratamiento o de prevención de un cáncer,
40 combinado con un método de tratamiento o de prevención de un efecto indeseable relacionado con el agente anticancerígeno utilizado. Por combinación con un agente anticancerígeno, hay que comprender que el individuo puede ser un individuo que haya sido tratado por el agente anticancerígeno, que está en tratamiento por el agente anticancerígeno o que va a ser tratado por el agente anticancerígeno. El individuo es preferentemente un mamífero, más particularmente un humano. La dosis terapéutica eficaz puede determinarse fácilmente por el experto en la
45 materia. Las diferentes características desarrolladas anteriormente se aplican a este método. Así, el agente anticancerígeno puede ser una sal de platino, en concreto el oxaliplatino. Así igualmente, el efecto indeseable puede ser la neurotoxicidad, por ejemplo la hipersensibilidad al frío.

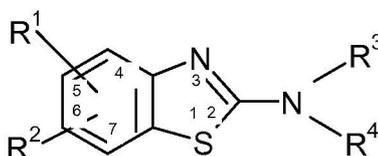
[0039] Por último, otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de cribado para la identificación de
50 un compuesto que convenga al tratamiento o a la prevención de un efecto indeseable inducido por un agente anticancerígeno, dicho método comprendiendo las siguientes etapas:

- a) administrar un agente anticancerígeno a un animal modelo no humano;
- b) administrar un agente anticancerígeno y un análogo de síntesis del riluzol a un animal modelo no humano;
- 55 c) medir un efecto indeseable inducido por la sal de platino en la etapa (a) y (b);
- d) comparar el efecto indeseable medido en presencia y en ausencia de dicho análogo de síntesis del riluzol; y, opcionalmente;
- e) sacrificar a los animales que hayan sido utilizados durante las etapas (a) y (b)

donde la medida de un efecto indeseable significativamente más débil en presencia de dicho análogo de síntesis del riluzol, comparativamente al medido en la ausencia de dicho análogo de síntesis del riluzol, indica que dicho análogo de síntesis del riluzol conviene al tratamiento o a la prevención de un efecto indeseable inducido por un agente anticancerígeno.

[0040] Por «análogo de síntesis del riluzol», se entiende un compuesto químico derivado del riluzol. Por derivado del riluzol, se entiende en particular un compuesto que comprende el esqueleto benzotiazólico más o menos sustituido. Dichos análogos incluyen pero no están limitados, a los compuestos de fórmula (I).

[0041] Así, los compuestos definidos en EP 0 282 971 son considerados aquí como análogos de síntesis, de forma que el análogo de síntesis es un compuesto que responde a la fórmula (III) siguiente:



15

en la que:

R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que comporta de 1 a 6 átomos de carbono, un radical C₁-C₆-alquil-C₆-C₁₀-arilo, un radical C₁-C₆-alqueno, fenilo, un grupo CF₃, hidroxilo, un radical C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfonilo, CF₃O en posición 6, un átomo de halógeno, un grupo nitro, carboxi, un radical C₁-C₆-alcoxi-carbonilo, un grupo NR⁵R⁶CO, NR⁵R⁶, R⁵CONR⁵, CN, CR⁵R⁶SO₂;

en los que:

R⁵ y R⁶, que pueden ser idénticos o diferentes el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical C₁-C₆-alquilo, o un radical C₆-C₁₀-arilo, R¹ y R² pueden formar juntos un ciclo carbocíclico o metilendioxi; R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un radical C₁-C₆-alquilo, un radical C₁-C₆-alquilo sustituido por un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido, un grupo metilcicloalquilo cuya parte cicloalquila contiene hasta 6 átomos de carbono; un grupo bencilo, fenilo, fenilo sustituido, un radical C₁-C₆-alquilo, propargilo; con la condición de que R¹, R² y R³ deben representar átomos de hidrógeno cuando R⁴ no sea un átomo de hidrógeno.

[0042] El compuesto III es un derivado seleccionado en el grupo que consiste en:

- 35 2-amino-6-metilbenzotiazol;
2-amino-6-trifluorometoxibenzotiazol;
2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol;
2-aminobenzotiazol;
40 2-amino-4-metilbenzotiazol;
2-amino-6-etoxibenzotiazol;
2-amino-6-nitrobenzotiazol;
2-amino-5-metoxibenzotiazol;
2-amino-6-metilsulfonilbenzotiazol;
45 2-amino-4,6-dimetilbenzotiazol;
etilaminobenzotiazol;
2-bencilaminobenzotiazol;
2-amino-4-trifluorometilbenzotiazol;
2-amino-5-trifluorometilbenzotiazol;
50 2-amino-6-bromobenzotiazol;
2-amino-6-clorobenzotiazol;
2-amino-4-clorobenzotiazol;

2-amino-6-fluorobenzotiazol;
 2-amino-5-metoxibenzotiazol;
 2-amino-4,6-difluorobenzotiazol;
 2-amino-6-metiltiobenzotiazol,
 5 2-amino-nafto[1,2-d]tiazol, y
 2-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-benzotiazol.

[0043] El efecto indeseable medido en el contexto del método de cribado según un aspecto de la divulgación puede por ejemplo corresponder a la neurotoxicidad, la mielosupresión, la nefrotoxicidad, la ototoxicidad, las náuseas o los vómitos inducidos por una sal de platino. Según una realización preferida de la divulgación el efecto indeseable es la neurotoxicidad. Según una realización preferida de la divulgación el efecto indeseable es la hipersensibilidad al frío.

[0044] La neurotoxicidad inducida por una sal de platino puede por ejemplo medirse como se describe en el ejemplo 2, midiendo el efecto del compuesto de fórmula (I) sobre la hipersensibilidad al frío inducida por una sal de platino en una rata como animal modelo. Los animales modelo que permiten medir la neurotoxicidad inducida por un taxano o por la vincristina son conocidos en la técnica, y pueden utilizarse asimismo (Authier et al., Brain Res. 2000 291:73-76; Authier et al., Neurotherapeutics. 2009 6:620-629; Authier et al., Neurotoxicology. 2003 24:797-805).

[0045] Los ejemplos y figuras siguientes ilustran la invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0046] Las figuras 1 y 2 muestran que el riluzol es capaz de corregir la hipersensibilidad al frío inducida por inyección de oxaliplatino.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Protocolos

30 1.1 Animales

[0047] Se colocaron ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Lab, France), que pesaban de 175 a 200 gramos, en una jaula con alimento y agua *ad libitum*, en un entorno termostático a 22 °C con un ciclo día/noche de 12h/12h. Los experimentos se realizaron con enmascaramiento en una habitación tranquila por el mismo experimentador, velando por respetar las exigencias reglamentarias sobre la experimentación animal.

1.2. Moléculas

40 **[0048]** Se utilizaron las siguientes moléculas: riluzol (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) y oxaliplatino (Debiopharm, Lausanne, Suisse). El riluzol se preparó en NaCl (0,9 %). El oxaliplatino se diluyó en una solución de glucosa (5 %).

1.3. Modelo de neurotoxicidad quimio-inducida por el oxaliplatino en la rata

45 **[0049]** Cada rata recibe por vía intraperitoneal (IP) bien una dosis de oxaliplatino, bien una inyección control de glucosa al 5 %. La prueba comportamental, la inmersión de la cola de la rata en agua a 10 °C, se realiza antes y 72 horas después de la inyección de oxaliplatino o del vehículo. A continuación el riluzol, en unas dosis de 2,5, 5 o 7,5 mg/kg o su vehículo, se administra por vía subcutánea y los animales se testan de nuevo según la cinética siguiente: a 15, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos después de la inyección de riluzol o de vehículo.

1.4. Prueba de inmersión de la cola de la rata en agua a 10 °C

55 **[0050]** Esta prueba de inmersión a baja temperatura permite medir la hipersensibilidad al frío en los animales. La cola de las ratas se sumerge hasta un tercio en un baño maría termostático a 10 °C hasta la retirada de esta o hasta el «cut-off» establecido en 30 segundos (Necker and Hellon. 1978 Pain. 4:231-242).

1.5. Análisis estadísticos

[0051] Los datos experimentales se analizaron utilizando el programa Sigma STAT, versión 3.0 para Windows (STAT32 Software Inc., San Diego, CA). La cinética de los tiempos de reacción a la estimulación térmica se analizó con ayuda de un análisis de varianza de dos factores seguida de una prueba de múltiple comparación para estudiar la evolución en el tiempo. Las puntuaciones de los lotes tratados con riluzol y los lotes testigo se compararon mediante una prueba t de Student. El umbral de significatividad es $P < 0,05$.

EJEMPLO 2: Efecto del riluzol en la sensibilidad al frío en la rata que sufre neurotoxicidad inducida por el oxaliplatino

10 **[0052]** Los efectos de tres dosis de riluzol (2,5, 5 y 7,5 mg/kg) inyectado por vía intraperitoneal se testaron con ayuda de la prueba térmica de inmersión de la cola en el agua a 10 °C, antes y 72 horas después de la inyección del oxaliplatino. El oxaliplatino disminuye el umbral de sensibilidad al frío (10 °C) (Figura 1). La rata no
15 tratada retira la cola al cabo de 12 segundos aproximadamente, mientras que la rata tratada con el oxaliplatino la retira al cabo de 7 segundos y este efecto persiste durante todo el tiempo del experimento.

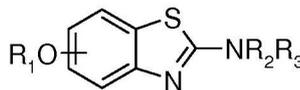
[0053] La Figura 1 muestra claramente que los tiempos de reacción de la rata tratada con el oxaliplatino aumentaron considerablemente tras la inyección del riluzol a partir de la dosis de 5 mg/kg. Los animales oxaliplatino
20 tratados con el riluzol tuvieron incluso un tiempo de reacción al frío superior (menos sensibilidad) al observado antes de la inyección de oxaliplatino. El análisis estadístico de los datos mostró diferencias significativas en las dosis de 5 mg/kg ($p < 0,05$) y 7,5mg/kg ($p < 0,001$) (Fig. 1, Fig. 2).

EJEMPLO 3: Conclusión

[0054] Se evaluó el potencial del riluzol para reducir los fenómenos de hipersensibilidad al frío. En un modelo
25 animal, la rata, el riluzol corrigió la hipersensibilidad al frío inducida por el oxaliplatino. Este efecto importante sugiere que el riluzol podría tener una acción benéfica sobre todos los síntomas sensoriales observados durante la neurotoxicidad asociada al tratamiento de patologías humanas con el oxaliplatino.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

- 10 - R1 se elige entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 y un halogenoalquilo C1-C6;
 - R2, R3, idénticos o diferentes, se eligen entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C1-C6;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, para una utilización en el tratamiento o la prevención de un efecto indeseable inducido por un agente anticancerígeno, siendo dicho efecto indeseable la neurotoxicidad

15 2. Compuesto para utilización según la reivindicación 1, donde el efecto indeseable inducido por el agente anticancerígeno es la hipersensibilidad al frío.

3. Compuesto para utilización según la reivindicación 1 o 2, donde dicho agente anticancerígeno es una sal de platino, un taxano o un alcaloide de vinca.

20

4. Compuesto para utilización según la reivindicación 3, donde dicho agente anticancerígeno es el oxaliplatino, el cisplatino o el carboplatino.

5. Compuesto para utilización según la reivindicación 4, donde dicho agente anticancerígeno es el oxaliplatino.

25

6. Compuesto para utilización según la reivindicación 3, donde dicho agente anticancerígeno es la vincristina, la vindesina o la vinorelbina.

30 7. Compuesto para utilización según la reivindicación 3, donde dicho agente anticancerígeno es el paclitaxel o el docetaxel.

8. Compuesto para utilización según las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho compuesto de fórmula (I) es el riluzol.

35

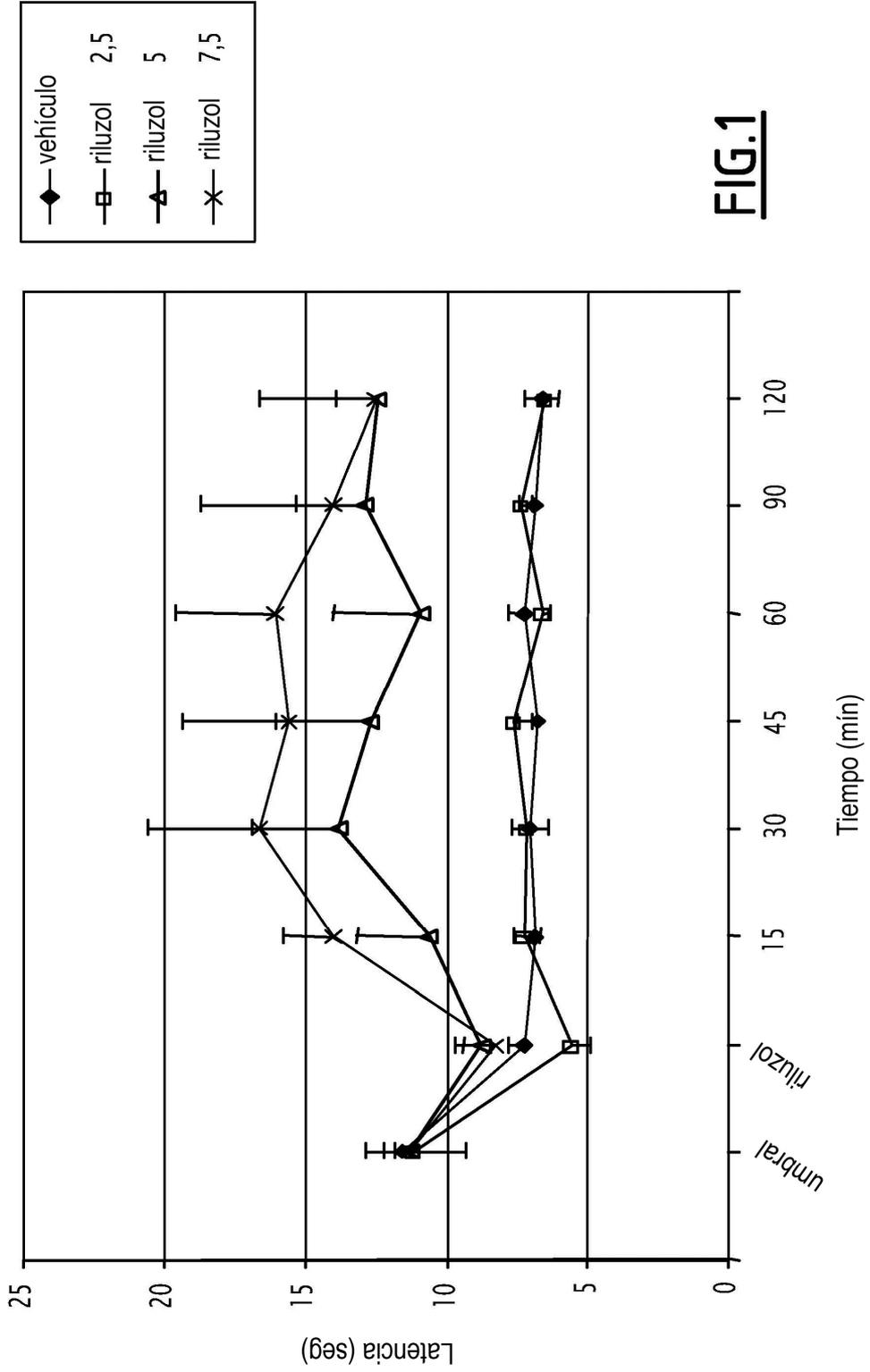


FIG.1

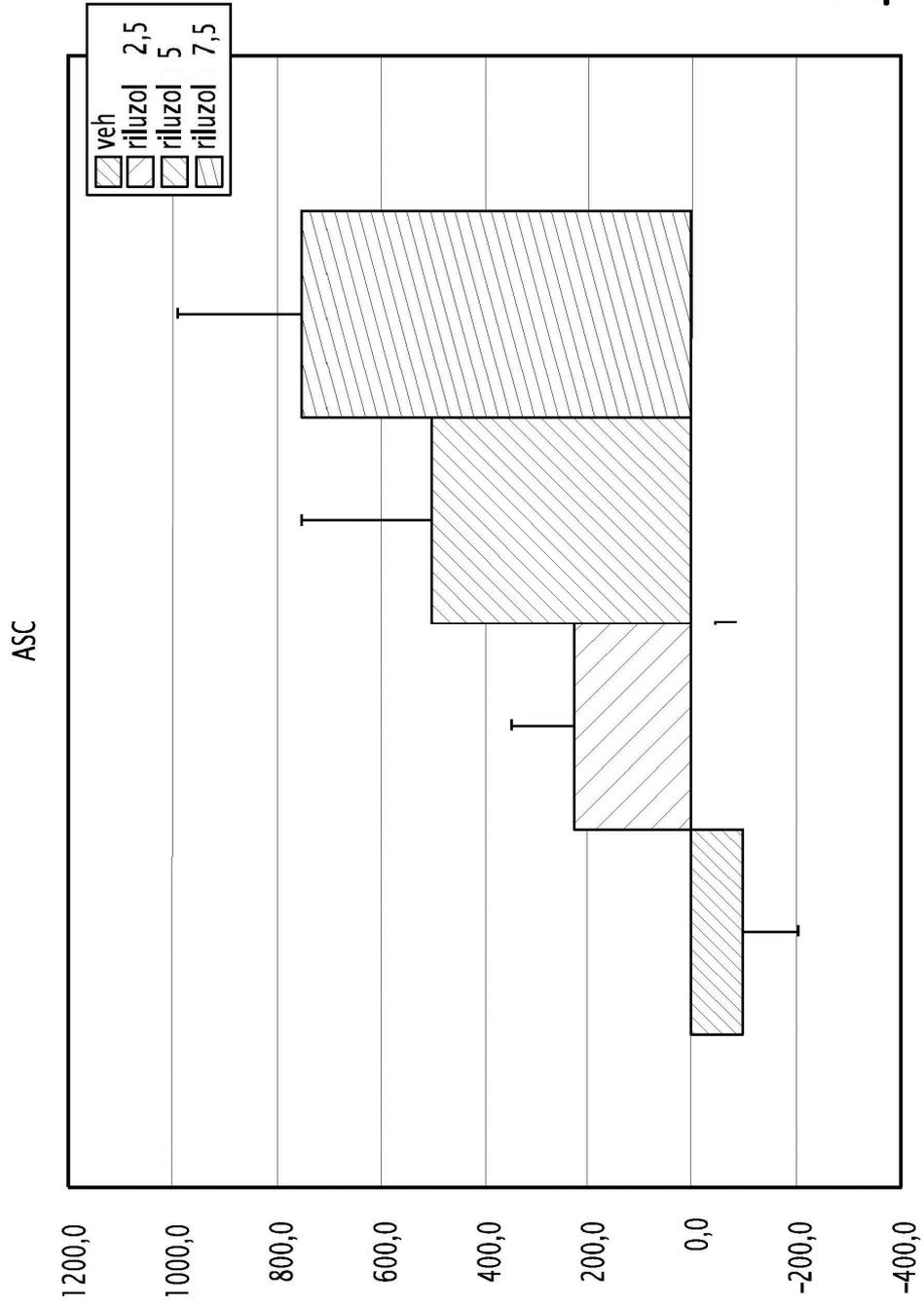


FIG.2