



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 626**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01948937 .6**
(96) Fecha de presentación : **30.01.2001**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1252890**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2002**

(54) Título: **Agente terapéutico o preventivo para enfermedades del sistema digestivo que contiene un derivado de diaminotri fluorometilpiridina.**

(30) Prioridad: **31.01.2000 JP 2000-22817**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73) Titular/es: **ISHIHARA SANGYO KAISHA, Ltd.**
3-15, Edobori 1-chome
Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002, JP

(72) Inventor/es: **Yotsuya, Shuichi;**
Kimura, Hirohiko y
Bamba, Tadao

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Agente terapéutico o preventivo para enfermedades del sistema digestivo que contiene un derivado de diaminotri-fluorometilpiridina.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o preventivo que contiene como ingrediente activo un derivado de diaminotri-fluorometil piridina o su sal, útil para enfermedades del sistema digestivo, como por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias, gastritis y úlcera péptica.

Antecedentes en la técnica

La patente japonesa N° 2762323 y U.S.P. 5.229.403 describen un derivado de diaminotri-fluorometil piridina o su sal que tiene una acción inhibidora de fosfolipasa A₂ y que es útil como ingrediente activo de un agente anti-inflamatorio o un agente anti-pancreatitis. Se describe también que (1) fosfolipasa A₂ es secretada o activada en las plaquetas o en células inflamatorias a través de ciertos estímulos y que contribuye a la producción del factor de activación de plaquetas (PAF) y metabolitos de ácido araquidónico, (2) los metabolitos de ácido araquidónico están íntimamente relacionados con diversas enfermedades, como por ejemplo síntomas inflamatorios como artritis reumatoide, artritis deformante, tendinitis, bursitis, psoriasis y dermatitis relacionada; problemas nasales y en las vías respiratorias bronquiales como rinitis alérgica y asma bronquial alérgica; y reacciones hipersensibles inmediatas como conjuntivitis alérgica, (3) por otra parte, la fosfolipasa A₂ secretada desde el páncreas es activada en el intestino y presenta una acción digestiva, pero una vez activada en el páncreas, se cree que constituye uno de los factores que causan la pancreatitis, y (4) el derivado de diaminotri-fluorometil piridina mencionado inhibe la fosfolipasa A₂ y de este modo es efectivo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con fosfolipasa A₂, como por ejemplo síntomas inflamatorios, problemas en nasales y en las vías respiratorias bronquiales, reacciones hipersensibles inmediatas o pancreatitis, y se puede utilizar como agente anti-inflamatorio, un agente para el tratamiento de asma bronquial, un agente anti-alérgico, un agente anti-pancreatitis, un agente anti-nefritis y un agente anti-insuficiencia orgánica múltiple.

Asimismo, En U.S.P. 5.492.908 se describe que dichos compuestos pueden utilizarse como agentes terapéuticos para artritis reumatoide, y en JP-A-10-298076 se describe que algunos de estos compuestos son efectivos como agentes anticáncer que tienen un efecto inhibidor de carcinogénesis.

Dentro de las enfermedades del sistema digestivo, entre las enfermedades para las que son necesarios de forma particular nuevos agentes terapéuticos se incluyen por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias, gastritis y úlcera péptica. Las enfermedades intestinales inflamatorias se refieren a enteritis desarrollada en el intestino delgado (incluyendo duodeno, yeyuno e íleo) o el intestino grueso (incluyendo el ciego, colon y recto) e incluyen enteritis, cuyas causas están claras, como por ejemplo enteritis infecciosa, enteritis isquémica, radioenteritis, enteritis por fármacos y síndrome de colon irritable, enfermedades intestinales inflamatorias que no se pueden tratar, cuyas causas aún no han podido ser explicadas, como por ejemplo colitis ulcerosa (colitis idiopática no específica), enfermedad de Crohn (enteritis regional), enfermedad de Crohn del intestino grueso (colitis granulomatosa o colitis regional) y enfermedad entero-Bahcet, e incluyen además enteritis, cuyas causas no solamente siguen sin entenderse sino que ni siquiera han sido especificadas.

La colitis ulcerosa humana es una enfermedad intestinal inflamatoria idiopática no específica que forma erosión o úlcera en la lámina propia de la mucosa o la submucosa de la mucosa del intestino grueso desde el recto hasta el ciego y, aunque convencionalmente se ha tratado de una enfermedad relativamente rara, el número de pacientes va aumentando con rapidez en los últimos años. Entre los síntomas clínicos, se pueden mencionar las conclusiones patognomónicas características como la diarrea, presencia de sangre en las heces, dolor abdominal y reducción del peso. Se trata de una enfermedad no tratable con repetición de recurrencia y remisión. Su causa detallada y su morbilidad aún no se comprenden claramente si bien se considera que participa el mecanismo inmunopatológico y el factor psicológico. Por otra parte, la enfermedad de Crohn es una enfermedad en la que se forma inflamación no solamente en la mucosa, sino también en toda la pared intestinal y se producen lesiones no difusas y discontinuas en todo el tracto digestivo desde la cavidad bucal hasta el ano, no habiéndose comprendido todavía la causa detallada de la enfermedad. Durante el avance de la enfermedad, además de desnutrición, pueden coincidir algunos síntomas orgánicos y parenterales digestivos serios como estenosis intestinal, perforación intestinal, abscesos abdominales y sangrado masivo, siendo alto el índice de recurrencia tras la operación de esta enfermedad.

Como tratamiento médico para la colitis ulcerosa, se utiliza principalmente la hormona esteroide, Salazosulfapiridina (SASP) [Salazopiridin®, marca registrada] y metronidazol [Flagyl®, marca registrada] [New England Journal of Medicine, vol., 25, p. 1499 (1980), The Merck Manual, 17ª edición, p. 309, (1999)]. SASP, que se utiliza como fármaco de primera elección en particular para colitis ulcerosa activa en un estadio menor a moderado, que es un compuesto azo de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y sulfapiridina, es efectivo únicamente cuando está presente la lesión en el intestino grueso, tiene un efecto relativamente débil en un estadio grave, y en muchos casos se utiliza con otro agente como por ejemplo un fármaco esteroide, incluso en un estadio menor. Por otra parte, debe señalarse también que el efecto es insuficiente en un estadio agudo de la inflamación. Su mecanismo de acción detallado sigue no estando claro en muchos puntos, a pesar de que se han descrito diversas acciones como la acción inhibidora de la síntesis de prostaglandina, la acción inhibidora de la síntesis de leucotrieno, la acción inhibidora de quimiotaxis de

leucocitos, la acción inhibitoria y de eliminación de la producción de radicales de oxígeno, la acción inmunosupresora y la acción anti-inflamatoria. Por otra parte, al consumir el fármaco, se producen reacciones negativas, como insuficiencia de la función hepática, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, pirexia, anemia hemolítica, esterilidad masculina, disforia abdominal, erupción cutánea, inflamación del nódulo linfático, granulocitopenia y deficiencia en ácido fólico, y la frecuencia alcanza entre 10 y 20% [Gastrointestinal Pharmacology, vol. 21, p. 643-658 (1992)]. Para reducir estas reacciones negativas, se ha desarrollado mesalazina que es un preparado de liberación sostenida recubierto para que se forme 5-ASA con el pH del intestino, y se utiliza clínicamente. Sin embargo, se han descrito los mismos problemas que los que se han explicado para el caso de SASP, y su efecto no excede al de SASP [Japanese Pharmacology & Therapeutics, vol. 22, p. 93-121 (1994)]. Por otra parte, aunque ha estado extendido el uso de adrenocorticosteroides como Predonina o Rinderon, como contrapartida a su efecto terapéutico, se han registrado problemas relacionados con reacciones negativas como consecuencia de la infección vírica y bacteriana o la supresión de la función de glándula pituitaria y la corteza suprarrenal [Sogo Rinsho (Comprehensive Clinic), vol., 43, p. 1725-1729 (1994)], y dado que la prescripción es muy difícil, básicamente, se requiere una administración muy cuidadosa con control hospitalario. Se pueden mencionar por ejemplo, como agentes terapéuticos eficaces para la enfermedad de Crohn, SASP, 5-ASA, mercaptopurina, adrenocorticosteroides y metronidazol, pero no se considera que ninguno de ellos presente un efecto clínico suficiente.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos agentes terapéuticos para las enfermedades intestinales inflamatorias como, por ejemplo, un inhibidor de lipoxigenasa, un antagonista de receptor A_2 de tromboxano, un inhibidor de sintetasa A_2 de tromboxano, un agente de eliminación de radicales de oxígeno, un antagonista de interleucina 1 (IL-1) (JP-A-9-157182) y un anticuerpo neutralizante contra factor de necrosis de tumor (TNF- α), así como leucocitoféresis; sin embargo, es deseable el desarrollo de agentes terapéuticos más eficaces y seguros.

Por otra parte, la úlcera digestiva, como por ejemplo úlcera gástrica o úlcera de duodeno, presenta diversos síntomas que dependen de la localización de la úlcera y de la edad del paciente, habiéndose considerado como la causa principal tradicionalmente la hipersecreción de ácido gástrico. Como inhibidores de la hipersecreción de ácido gástrico, se han utilizado clínicamente bloqueadores de H_2 que tienen una acción antagonista de receptor de H_2 (como cimetidina, ranitidina, famotidina, acetato de roxatidina y nizatidina) e inhibidores de la bomba de protones (PPI: como omeprazol y lansoprazol). Es indiscutible que el índice de curado de la úlcera gástrica y la úlcera de duodeno ha mejorado notablemente con la aparición de estos fármacos y que estos fármacos son los utilizados principalmente para el tratamiento de la úlcera digestiva en el momento actual. No obstante, se han descrito muchos casos clínicos que, a pesar de curarse temporalmente con el fármaco, presentan un recrudecimiento de la úlcera siempre que está presente *Helicobacter pylori* en el tracto digestivo [New England Journal of Medicine, vol. 328, p. 308 (1993)], tal como se describirá más adelante. Asimismo, la incidencia de úlcera digestiva como consecuencia de la aplicación de un agente anti-inflamatorio no esteroide tiende a ser más alta en los pacientes que llevan consumiendo un bloqueador de H_2 o PPI durante un período de tiempo prolongado, siendo esto problemático.

En los últimos años, se ha aclarado que *Helicobacter pylori* es un factor patógeno importante en las crisis de gastritis, úlcera gástrica, úlcera de duodeno y cáncer de estómago [American Journal of Gastroenterology, vol., 82, p. 2283 (1987)], y se ha aplicado un tratamiento con un agente antibacteriano además del inhibidor de la secreción de ácido gástrico en los casos de úlcera digestiva *Helicobacter pylori* positivos independientemente de si se trata de una crisis inicial o una crisis recurrente. Existen diversas opiniones en relación con la acción de *Helicobacter pylori*. De acuerdo con una de las teorías, se ha descrito que la ureasa producida por *Helicobacter pylori* en condiciones ácidas descompone la urea presente en el estómago para producir amoníaco, y el amoníaco producido perjudica directamente la mucosa gástrica [Journal of Dairy Science, vol., 67, p. 481 (1984)]. Como tratamiento de eliminación bacteriana contra *Helicobacter pylori*, se han diseñado diversos métodos de tratamiento en los que se emplea principalmente una preparación de bismuto, un agente antibacteriano o un agente antiprotoso. Sin embargo, no se ha podido conseguir un efecto de eliminación bacteriana suficiente a través del uso en solitario de estos fármacos, realizándose el tratamiento básicamente por combinación múltiple de fármacos. Por ejemplo, en Europa y en los EE.UU., se ha realizado el tratamiento de combinación de tres fármacos clásico con bismuto, metronidazol y tetraciclina, pudiéndose obtener una relación de eliminación bacteriana de al menos 90%. No obstante, la aparición de reacciones adversas asociadas a una alta frecuencia y la complicación del método de aplicación han supuesto una escasa tolerancia, que ha llevado a que el uso de este tratamiento no esté muy extendido en Japón. Asimismo, se ha desarrollado el tratamiento de combinación de dos fármacos con PPI y un agente antibacteriano como amoxicilina o claritromicina, o un tratamiento de combinación de tres fármacos a corto plazo, en el que se utilizan omeprazol, claritromicina y nitroimidazol en las dosis habituales, durante una semana. Sin embargo, se han descrito muchos casos en los que no se puede alcanzar una relación de eliminación bacteriana estable o casos en los que tiene lugar la recurrencia como consecuencia de la aparición de resistencia a bacteria. Por otra parte, dado que es necesaria la aplicación de un agente antibacteriano en una gran cantidad, a los pacientes les cuesta consumir el agente, y es sabido que en muchos casos tienen lugar reacciones adversas como diarrea, náusea y vómitos, lo que se reconoce de forma general como un problema que debe solucionarse.

Las gastritis causadas por un daño de la mucosa gástrica se clasifican de forma aproximada en gastritis erosivas agudas, gastritis erosivas crónicas y gastritis no erosivas, gastritis post-gastrectomía y otros síndromes de la gastritis. Las causas son diversas, si bien muchas de ellas comparten rasgos en común con los casos de úlcera digestiva antes descritos, y la corriente principal del método de tratamiento en el momento actual consiste en el uso en solitario o en combinación de bloqueadores de H_2 , inhibidores de la bomba de protones y agentes de eliminación de *Helicobacter pylori*. A partir de los estudios recientes, se ha descrito que como nuevos agentes terapéuticos para la úlcera digestiva

o la gastritis, son útiles un agente anti-*helicobacter pylori* adherente a la mucosa del tracto digestivo que contiene una sustancia antibacteriana y una sustancia anti-úlceras (JP-A-7-126189, JP-A-10-167985), un antagonista de colecistocinina (JP-A-8-259447), un acelerador de la producción de mucina que contiene lactoferrina como ingrediente activo (JP-A-9-12473), un derivado de amino alquil piridiloxi que tiene acción antagonista de receptor H_2 y acción protectora de la mucosa gástrica (JP-A-11-92373), etc.

Por otra parte, en JP-A-11-12171, JP-A-10-330346 y JP-A-10-101576 se describe un derivado de 1,4-benzodioxina que tiene una acción agonista de receptor β_3 selectiva, un derivado de nitrón de cadena lineal que tiene una acción de barrido de radicales libres y un fármaco que contiene Gricetina y glutamina (o un derivado de glutamina) como ingredientes activos, respectivamente, para el tratamiento de diversas enfermedades del sistema digestivo, no obstante, sigue siendo deseable el desarrollo de fármacos más seguros que tengan un excelente efecto terapéutico.

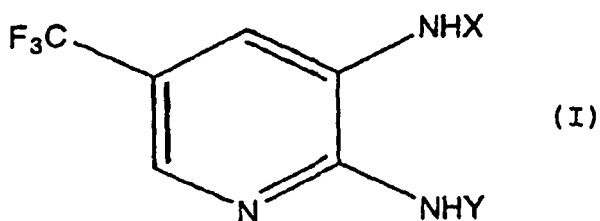
Gut 35(1994), 1593-1598; Gut 37(1995), 380-385; y Gut 39(1996), 698-704 describen estudios científicos que se refieren a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los remedios de estas enfermedades no se describen.

Chem. Pharm. Bul. 43(1995), 1696; Dig. Dis. Sci. 44 (1999) 341-349; Digestion 60(1999), suppl. 1, 34-39; Digestion 60(1999), suppl. 1, 40-46; Digestion 60(1999), suppl. 1, 47-51; y Cell 32(2000), 113-117 describen un compuesto que se denomina IS-741 que es efectivo contra la pancreatitis.

20 Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han llevado a cabo un exhaustivo estudio para determinar los efectos farmacológicos de derivados de diaminotri fluorometil piridina o sus sales y, como resultado, han concluido que estos compuestos presentan un excelente efecto terapéutico en las enfermedades del sistema digestivo, como por ejemplo enfermedad intestinal inflamatoria, gastritis y úlcera péptica, habiéndose completado la presente invención en función de dicho descubrimiento.

La presente invención proporciona el uso de un derivado de diaminotri fluorometil piridina representado por la fórmula (I) o su sal para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades del sistema digestivo.



en la que X es un grupo $-CW^1R^1$, un grupo $-COCOR^2$, un grupo $-CW^1NHCOR^2$, un grupo $-C(=W^1)W^2R^3$ o un grupo $-CW^1N(R^4)R^5$; Y es un grupo alquilo, un grupo $-CW^3R^6$, un grupo $-COCOR^7$, un grupo $-NHCOR^7$, un grupo $-C(=W^3)W^4R^8$, un grupo $-(NH)_mSO_2R^9$, un grupo $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ o un grupo $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$; siendo cada R^1 , R^6 y R^9 , que son independientes entre sí, un grupo hidrocarburo de cadena que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo monocíclico que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo policíclico que puede estar sustituido, un grupo heterociclo monocíclico que puede estar sustituido o un grupo heterociclo policíclico que puede estar sustituido, cada R^2 y R^7 , que son independientes entre sí, es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo fenoxi que puede estar sustituido, cada R^3 , R^8 y R^{10} , que son independientes entre sí, es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo fenilo que puede estar sustituido o un grupo bencilo que puede estar sustituido; cada R^4 , R^5 , R^{11} y R^{12} que son independientes entre sí, es un grupo alquilo que puede estar sustituido; cada W^1 , W^2 , W^3 y W^4 que son independientes entre sí, es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y m es 0 ó 1, excluyendo el caso en el que X e Y es un grupo $COCF_2X^1$ (siendo X^1 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo haloalquilo) y siendo el otro un grupo $-COCF_2X^2$ (siendo X^2 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo alquilcarbonilo), un grupo $-COOX^3$ (siendo X^3 un grupo alquilo que puede estar sustituido o un grupo fenilo que puede estar sustituido) o un grupo $-COX^4$ (siendo X^4 un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo fenilo, que puede estar sustituido, un grupo furanilo o un grupo naftilo).

En la fórmula (I) anterior, el grupo hidrocarburo de cadena mencionado para cada R^1 , R^6 y R^9 puede ser por ejemplo un grupo alquilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo. El grupo hidrocarburo monocíclico mencionado puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo o un grupo fenilo. El grupo hidrocarburo policíclico puede ser por ejemplo un grupo hidrocarburo policíclico condensado como un grupo naftilo, un grupo tetrahydronaftilo o un grupo indanilo, o un grupo hidrocarburo policíclico en puente, como un grupo adamantilo, un grupo noradamantilo, un grupo norbornanilo, o un grupo norbornanonilo, y el grupo heterociclo monocíclico mencionado puede ser por ejemplo un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrolinilo, un grupo

pirrolidinilo, un grupo dihidrofuranilo, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo dihidrotienilo, un grupo tetrahydrotienilo, un grupo pirazolinilo, un grupo hidantoínilo, un grupo oxazolinilo, un grupo isoxazolinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo dioxolanilo, un grupo ditiolanilo, un grupo piridilo, un grupo piridacinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo dihidropiridilo, un grupo tetrahydropiridilo, un grupo piperidinilo, un grupo dihydrooxopiridacinilo, un grupo tetrahydrooxopiridacinilo, un grupo dihydroxopirididinilo, un grupo tetrahydrooxopirimidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo dihidropirano, un grupo tetrahydropirano, un grupo dioxano, un grupo dihydroditinilo, un grupo ditiano o un grupo morforinilo. El grupo heterociclo policíclico mencionado puede ser un grupo heterociclo policíclico condensado como un grupo tienotienilo, un grupo dihydrocyclopentatienilo, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo tetrahydrobenzotienilo, un grupo dihydrobenzofuranilo, un grupo tetrahydrobencisoxazolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo benzodioxano, o un grupo quinoxalinilo, o un grupo heterociclo policíclico en puente, como un grupo quinuclidinilo.

El sustituyente para cada uno de los grupos hidrocarburo de cadena que puede estar sustituidos para cada R^1 , R^6 y R^9 , el grupo alquilo que puede estar sustituido y el grupo alcoxi que puede estar sustituido para cada R^2 y R^7 , el grupo alquilo que puede estar sustituido, el grupo alqueno que puede estar sustituido, y el grupo alquino que puede estar sustituido para cada R^3 , R^8 y R^{10} el grupo alquilo que puede estar sustituido para cada R^4 , R^5 , R^{11} y R^{12} , y el grupo alquilo que puede estar sustituido para X^3 , pueden consistir por ejemplo en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquiltio, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquenoilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquylcarbonilo, un grupo alquylcarboniloilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo ariltio, un grupo amino o un grupo amino sustituido con un grupo alquilo. El número de sustituyentes, o sustituyentes en dichos sustituyentes, puede ser uno o más, y cuando el número es dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Asimismo, el sustituyente para cada grupo hidrocarburo monocíclico que puede estar sustituido, el grupo hidrocarburo policíclico que puede estar sustituido, el grupo heterociclo monocíclico que puede estar sustituido, el grupo heterociclo policíclico que puede estar sustituido para cada R^1 , R^6 y R^9 , el grupo fenilo que puede estar sustituido y el grupo fenoxi que puede estar sustituido para cada R^2 y R^7 , el grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, el grupo fenilo que puede estar sustituido y el grupo bencilo que puede estar sustituido para cada R^3 , R^8 y R^{10} y el grupo fenilo que puede estar sustituido para X^3 , puede consistir por ejemplo en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquiltio, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquenoilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquylcarbonilo, un grupo alquylcarboniloilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo ariltio, un grupo amino, un grupo amino sustituido por un grupo alquilo, un grupo ciano o un grupo nitro. El número de dichos sustituyentes, o los sustituyentes de dichos sustituyentes, puede ser uno o más, y cuando el número es dos o más, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la fórmula (I), el grupo alquilo y la fracción alquilo contenida en cada X e Y puede consistir en alquilo de C_1 - C_{18} , como por ejemplo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo decilo, o un grupo nonadecilo, incluyéndose entre ellos isómeros estructurales alifáticos lineales o ramificados. El grupo alqueno y la fracción alqueno contenida en cada X e Y puede consistir en alqueno de C_2 - C_{18} como, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo decenilo o un grupo nonadecenilo, incluyéndose entre ellos isómeros estructurales alifáticos lineales o ramificados. El grupo alquino y la fracción alquino contenida en cada X e Y puede consistir en alquino de C_2 - C_{18} como un grupo etilino, un grupo propino, un grupo butino, un grupo pentino, un grupo hexino, un grupo decino o un grupo nonadecino, incluyendo isómeros estructurales alifáticos lineales o ramificados. El grupo cicloalquilo y la fracción cicloalquilo contenida en cada X e Y puede ser cicloalquilo de C_3 - C_8 como por ejemplo un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo ciclooctilo. El grupo cicloalqueno y la fracción cicloalqueno contenida en cada X e Y puede consistir en cicloalqueno de C_5 - C_8 como, por ejemplo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo o un grupo ciclooctenilo. Asimismo, el átomo de halógeno contenido en cada X e Y puede consistir en átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. El grupo arilo y la fracción arilo contenida en cada X e Y puede consistir por ejemplo en un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo furanilo, un grupo piridilo, un grupo naftilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo o un grupo quinolinilo.

A continuación, se describirán los modos de realización preferibles de los compuestos de la presente invención. En la fórmula (I) es preferible que X sea un grupo $-CW^1R^1$ o un grupo $-C(=W^1)W^2R^3$ e Y sea un grupo $-SO_2R^9$. Cada R^1 y R^6 es preferiblemente un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alqueno que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalqueno que puede estar sustituido, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahydronaftilo que puede estar sustituido, un grupo indanilo que puede estar sustituido, un grupo furanilo que puede estar sustituido o un grupo tienilo que puede estar sustituido; más preferiblemente, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo alqueno, un grupo haloalqueno, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo o un grupo haloalquilo, un grupo fenilo sustituido con un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi, un grupo tetrahydronaftilo, un grupo indanilo, un grupo furanilo o un grupo tienilo. Cada R^2 y R^7 es preferiblemente un grupo alcoxi que puede estar sustituido o un grupo fenilo que puede estar sustituido; más preferiblemente un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi,

un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un halógeno. Cada R^3 , R^8 y R^{10} es preferiblemente un grupo alquilo que puede estar sustituido; más preferiblemente, un grupo alquilo o un grupo haloalquilo. Cada R^4 , R^5 , R^{11} y R^{12} es preferiblemente un grupo alquilo. R^9 es preferiblemente un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido o un grupo fenilo que puede estar sustituido; más preferiblemente un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo o un grupo haloalquilo o un grupo fenilo sustituido con un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi.

Los compuestos preferibles dentro de los compuestos de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) antes representada en los que X es un grupo alcocixarbonil alquil carbonilo, un grupo alquenil carbonilo, un grupo alquenil carbonilo sustituido con un tienilo, un grupo cicloalquil carbonilo, un grupo indanil carbonilo, un grupo furano carbonilo, un grupo tiofen carbonilo, un grupo tetrahidronaftil carbonilo o un grupo benzoílo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo, e Y es un grupo alquil sulfonilo. Entre los compuestos específicos se incluyen N-(2-metilsulfonil amino-5-trifluorometil-3-piridil)-4-fluorobenzamida, N-(2-isopropilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-3-fluorobenzamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-2-furanocarboxamida, N-(2-isopropilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-ciclopentanocarboxamida, N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-ciclohexanocarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-5-indanocarboxamida, N-(2-metil sulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil) acetoxiacetamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-crotonamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-2-tiofenecarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-3-trifluorometilbenzamida, N-(2-etil sulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-3-fluorobenzamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen)carboxamida, N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)crotonamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-3-(2-tienil)acrilamida, y sus sales.

Los compuestos más preferibles pueden consistir en compuestos de fórmula (I) en los que X es un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo furancarbonilo o un grupo benzoílo que puede estar sustituido con halógeno, e Y es un grupo alquilsulfonilo. Entre los compuestos específicos se incluyen N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclohexanocarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-4-fluorobenzamida, N-(2-isopropilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-3-fluorobenzamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-2-furanocarboxamida y N-(2-isopropilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclopentanocarboxamida y sus sales.

Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden formar una sal cuando Y es un grupo $-SO_2R^9$ (siendo R^9 como se ha definido antes). Dicha sal puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo una sal de metal alcalino como una sal potásica o una sal sódica, una sal de metal alcalinotérreo como una sal cálcica, o una sal de amina orgánica, como sal de trietanolamina o una sal tris(hidroximetil)aminometano. Dicha sal puede tener agua cristalina.

Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden prepararse por ejemplo a través de un proceso como el que se describe en la patente japonesa N° 2762323. Asimismo, estos compuestos tienen isómeros geométricos dependiendo del tipo de sus sustituyentes, y la presente invención incluye los isómeros (formas cis- y formas trans-) y las mezclas de isómero.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) anterior son útiles como ingrediente activo para un agente terapéutico o preventivo para enfermedades del sistema digestivo. En particular, son útiles como ingrediente activo para un agente terapéutico o preventivo para enfermedades intestinales inflamatorias como colitis ulcerosa (colitis idiopática no específica), enfermedad de Crohn (enteritis regional), enfermedad de Crohn del intestino grueso (colitis granulomatosa o colitis regional), enfermedad de Behcet entérica, enteritis infecciosa, enteritis isquémica, radioenteritis, enteritis de fármaco y síndrome de colon irritable, úlcera digestiva como úlcera gástrica y úlcera de duodeno, y gastritis. Son particularmente útiles como ingrediente activo para un agente terapéutico o preventivo para las enfermedades mencionadas colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn del intestino grueso y enfermedad de Behcet entérica, y se utilizan preferiblemente como ingrediente activo para un agente terapéutico o preventivo para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Por otra parte, es de esperar que sean más efectivos en combinación con otro fármaco como un remedio de hierbas chino.

Para administrar el compuesto de la presente invención como ingrediente activo para un fármaco terapéutico para tratar enfermedades del sistema digestivo como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, úlcera gástrica, úlcera de duodeno y gastritis, se formula en solitario o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para obtener así una composición de fármaco adecuada para administración peroral o parenteral, como una tableta, un polvo, una cápsula, un granulado, un fármaco para inyección, una pomada, un inhalador, un enema o un supositorio, y se administra en la forma de dicha formulación de fármaco. Asimismo, en los últimos años, se ha descrito también (JP-A-5-132416, JP-A-7-330582) una formulación de fármaco que comprende una base de supositorio y una matriz adhesiva a la mucosa del tracto digestivo para administración peroral incorporada en la base, siendo la matriz capaz de prolongar el tiempo de retención en el tracto digestivo para hacer que el ingrediente activo de un fármaco para tratar úlcera gástrica, de duodeno, del intestino grueso, del intestino delgado o del recto, afecte durante un período de tiempo más prolongado a una concentración alta con una alta eficacia, aprovechando las propiedades adhesivas de la mucosa gástrica y la mucosa del tracto intestinal, siendo posible también la administración con su empleo.

ES 2 307 626 T3

Como formulación de fármaco adecuada para administración peroral, se puede mencionar una composición sólida como una tableta, una cápsula, un polvo, un granulado o una pastilla; o una composición líquida como una suspensión de sirope, por ejemplo. La composición sólida, como por ejemplo una tableta, una cápsula, un polvo, un granulado, o una pastilla, pueden contener un aglutinante, como por ejemplo celulosa cristalina fina, goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina, o polivinil pirrolidona; un excipiente como almidón, lactosa o carboximetil celulosa; un disgregante como ácido argínico, almidón de maíz, o carboximetil celulosa; un lubricante como estearato de magnesio, anhídrido silícico ligero o dióxido de silicio coloidal; un edulcorante como sacarosa; o un agente aromatizante como pipermit o salicilato de metilo. La composición líquida, como por ejemplo un sirope o una suspensión, puede contener sorbitol, gelatina, metil celulosa, carboximetil celulosa, aceite vegetal como aceite de cacahuete, un emulsionante como lecitina, así como un edulcorante, un conservante, un colorante o un agente aromatizante, según lo requiera el caso. Dicha composición puede proporcionarse en forma de una formulación deshidratada. Estas formulaciones contienen preferiblemente de 1 a 95% en peso del compuesto ingrediente activo.

Una formulación de fármaco adecuada para administración parenteral puede consistir por ejemplo en un fármaco para inyección. El fármaco para inyección puede prepararse disolviendo el compuesto en forma de sal en agua normal para inyección, o puede formularse en una formulación adecuada para inyección como una suspensión o una emulsión (mezclado con un aceite o líquido médicamente aceptable). En tal caso, puede contener alcohol bencílico, como agente antibacteriano, ácido ascórbico como antioxidante, una solución de tampón médicamente aceptable o un reactivo para ajustar la presión osmótica. Dicho fármaco para inyección contiene preferiblemente de 0,1 a 8% en peso de compuesto ingrediente activo.

Una formulación de fármaco adecuada para administración tópica o rectal puede consistir en un inhalador, una pomada, un enema o un supositorio. El inhalador puede formularse disolviendo el compuesto de la presente invención en solitario o junto con un vehículo inerte médicamente aceptable en un aerosol o solución de nebulizador, o puede administrarse en las vías respiratorias en forma de polvo fino para inhalación. En el caso de un polvo fino para inhalación, el tamaño de partícula no excederá normalmente más de 50 μ , preferiblemente, no más de 10 μ . Dicho inhalador se puede utilizar, si es necesario, en combinación con otro agente antiastémico o broncodilatador.

Se puede preparar una pomada a través de un método convencional por adición, v.g., de una base comúnmente empleada. La pomada contiene preferiblemente de 0,1 a 30% en peso del compuesto ingrediente activo.

El supositorio puede contener un vehículo para la formulación, conocido dentro de la especialidad, como polietilén glicol, lanolina, mantequilla de cacao, o triglicérido de ácido graso. El supositorio contiene preferiblemente de 0,1 a 95% en peso del compuesto ingrediente activo.

Las composiciones de fármaco mencionadas adecuadas para administración peroral, parenteral, tópica o rectal, pueden formularse a través de métodos conocidos, de manera que tras la administración al paciente, el ingrediente activo se descargue rápidamente, se descargue gradualmente o se descargue de forma retrasada.

Obvia decir que las dosis del compuesto de la invención varían dependiendo del tipo de compuesto, el método de administración, el estado del paciente o animal que se va a tratar, y la dosis óptima y el número de administraciones según el estado patológico específico, serán determinadas con arreglo al criterio del médico competente. Normalmente, sin embargo, una dosis diaria de un adulto estará comprendida entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 g, preferiblemente, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1 g. En el caso del método de inhalación anterior, la dosis del compuesto de la presente invención es preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g por administración.

A continuación, se darán ejemplos de formulación específicos del agente terapéutico o preventivo de la presente invención. No obstante, la formulación de la presente invención no queda limitada con ello.

Ejemplo de formulación 1

Tableta

(1) Ingrediente activo	20 mg
(2) Lactosa	150 mg
(3) Almidón	30 mg
(4) Estearato de magnesio	6 mg

Se formaron tabletas con la composición mencionada de manera que los componentes (1) a (4) constituirían una tableta.

ES 2 307 626 T3

Ejemplo de formulación 2

Polvo, granulado solubilizado o granulado

5	(1) Ingrediente activo	20 mg
10	(2) Ester de azúcar (éster DK F-160, marca comercial fabricado por DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO., LTC.)	180 mg
15	(3) Agente tensioactivo (Dekagreen 1-L, marca comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.)	15 mg
	(4) Anhídrido silícico ligero	25 mg

20 Se mezclan los componentes (1) a (4) indicados y se forman en un polvo, o un granulado solubilizado o granulado por granulación. Dicho polvo, granulado solubilizado polvo o granulado pueden sellarse en una cápsula para obtener un fármaco de cápsula.

Ejemplo de formulación 3

Fármaco de cápsula de gelatina dura

30	(1) Ingrediente activo	25 mg
	(2) Almidón	200 mg
	(3) Estearato de magnesio	10 mg

35 Se rellena con los componentes (1) a (3) indicados una cápsula de gelatina dura para obtener un fármaco de cápsula de gelatina dura.

Ejemplo de formulación 4

Fármaco para inyección

45	(1) Ingrediente activo	1 mg
	(2) Glucosa	10 mg
	(3) Tris(hidroximetil)aminometano	2,16 mg

Se liofiliza tampón tris que contiene los componentes (1) a (3) para preparar un fármaco para inyección.

Ejemplo de formulación 5

Pomada para aplicación externa sobre la piel

55	(1) Ingrediente activo	0,5 g
	(2) Vaselina blanca	25 g
	(3) Alcohol estearílico	22 g
60	(4) Propilen glicol	12 g
	(5) Lauril sulfato sódico	1,5 g
	(6) parahidroxibenzoato de etilo	0,025 g
65	(7) Parahidroxibenzoato de propilo	0,015 g
	(8) Agua purificada	100 g

ES 2 307 626 T3

Se formulan los componentes (1) a (8) en una pomada para aplicación externa sobre la piel a través del método habitual para la preparación de una pomada.

5 Ejemplo de preparación 6

	(1) Ingrediente activo	50 mg
10	(2) Macrogol 400	2 g
	(3) Fosfato dipotásico	141 mg
	(4) Dihidrogen fosfato potásico	44 mg
15	(5) Parahidroxibenzoato de metilo	20 mg
	(6) Agua purificada	50 g

20 Se añade el ingrediente activo y parahidroxibenzoato de metilo a Macrogol 400, seguido de agitación para obtener una mezcla, a la que se añade, una vez obtenida por adición de fosfato dipotásico y dihidrogenfosfato potásico, agua purificada de forma gradual para preparar una formulación de enema.

25 Ejemplo de formulación 7

Supositorio

	(1) Ingrediente activo	50 mg
30	(2) Glicérido de ácido graso superior	1.650 mg

35 Se dispersa o se disuelve el componente (1) en (2) y se carga y sella en un contenedor de plástico que tiene un tamaño apropiado como un supositorio, seguido de enfriado y solidificación para preparar un supositorio.

Ejemplo de formulación 8

40 *Supositorio de retención en el recto, supositorio de liberación controlada*

	(1) Ingrediente activo	1 g
45	(2) Witepsol W35	19 g

Se mezcla el componente (1) con (2) previamente calentado y disuelto y se carga y sella la mezcla en un contenedor de plástico que tiene un tamaño apropiado para supositorio, seguido de enfriamiento para solidificación para preparar un supositorio.

50 Ejemplos

Ejemplo de ensayo 1

55 Como modelo de colitis ulcerosa, se utiliza normalmente ácido trinitrobencenosulfónico (TNB), pero como sistema de evaluación del efecto de fármaco para llevar a cabo la presente invención, se utilizó un modelo de colitis ulcerosa inducido con sulfato de dextrano sódico de rata (DSS). Se reconoce perfectamente que dicho modelo es considerado un modelo experimental similar a la colitis ulcerosa humana desde muchos puntos de vista, tales como la inhibición de la ganancia de peso, la presencia o ausencia de sangre en las heces, síntomas v.g., de anemia y formación de erosión en el intestino grueso, y ausencia de la formación de lesión en el intestino delgado [FOLIA PHARMACOLOGICA JAPONICA vol. 105, p. 145-152 (1995)]. Se examinó el efecto terapéutico de sal monohidrato sódico de N-(2-etil-sulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-ciclohexanocarboxamida (en adelante denominado en el presente documento compuesto 1) en todo el sistema de ensayo.

65 Se utilizó el compuesto 1 como formulación de fármaco. la composición de la formulación (contenido por vial) fue la siguiente.

ES 2 307 626 T3

(a) Compuesto 1 (como anhídrido)	100 mg
(b) Manitol (fabricado por KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD).	100 mg
(c) Tris (hidroximetil)aminometano (fabricado por JUNSEI CHEMICAL)	21,6 mg
(d) Ácido clorhídrico (fabricado por SANKYO KAGAKU)	cantidad óptima
(e) Hidróxido sódico (fabricado por Nippon Rika)	cantidad óptima
(f) Agua destilada	10 ml
pH 8,7 ± 0,5	

(1) Método de inducción de colitis ulcerosa

Se colocó una solución acuosa al 3% de sulfato de dextrano sódico (DSS: fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en un bebedero y se dejó que las ratas (Crj: CD(SD), macho, Charles River Japón, 7 semanas de vida, sometidas a ensayo] bebieran de la solución libremente durante 11 días para causarles colitis. Al cabo de once días, se seleccionaron las ratas que satisfacían los patrones de selección (las ratas que produjeron heces con sangre de forma continua durante al menos dos días incluyendo el día de selección, las ratas que habían experimentado una pérdida de peso en el día de selección de menos de 20 g en comparación con el peso del día anterior y que tenían una concentración de hemoglobina de al menos 12 g/dl) y se dividieron en grupos (diez ratas/grupo) para que no pudiera haber diferencia en el peso medio entre los grupos.

En lo que se refiere al grupo no tratado y los grupos tratados con el compuesto 1, se cambió la solución acuosa al 3% por solución acuosa DSS al 1% el día de la división, y se dejó que las ratas bebieran de la solución libremente durante 14 días. Asimismo, para las ratas en los grupos tratados con el compuesto 1, se administró por vía peroral el compuesto 1 una vez al día durante 14 días desde el día de la división a través de una sonda peroral (dosis: 10 mg/kg). De forma similar, se administró a las ratas del grupo sin tratar y el grupo normal agua destilada para inyección (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd) en solitario. En este punto, se dejó que las ratas del grupo normal bebieran agua destilada para inyección libremente en lugar de solución acuosa de DSS desde el inicio del ensayo hasta el día de la anatomía.

Se prepararon 10 mg/ml de solución acuosa del compuesto 1 utilizando agua destilada para inyección (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd) y se administró a las ratas en la dosis deseada.

(2) Método de evaluación

Longitud de intestino grueso y área de erosión de la mucosa del intestino grueso

Inmediatamente después de la recogida de sangre, se extirpó el intestino grueso (colon y recto) y se midió su longitud con ayuda de una regla en un estado suficientemente relajado.

Inmediatamente después de la medida, se inyectó un líquido de fijación en el intestino y se fijó temporalmente el intestino durante al menos 1 hora en un estado adecuado para que el lumen se expandiera de una forma aproximadamente uniforme. A continuación, se diseccionó el tracto intestinal a lo largo de la porción adherida al mesenterio y se fijó completamente el intestino en un estado expandido en una solución acuosa de formalina tamponada neutra al 10% durante al menos una semana. Se lavó el intestino con chorro de agua durante aproximadamente 5 minutos, y se siguió lavando con agua purificada tres veces, para sumergirlo después en una solución de ácido acético acuoso al 3% durante aproximadamente 5 minutos como tratamiento previo. A continuación, se sumergió el intestino en azul alciano al 1% (fabricado por Nacalai Tesque) (disuelto en una solución de ácido acético acuoso al 3%) y se tiñó durante aproximadamente 20 minutos; a continuación, se lavó con solución acuosa de ácido acético al 3% de 4 a 5 veces hasta que desapareció el azul alciano. Con esta operación, se tiñó el intestino grueso en azul con graduación, se tiñó la porción de erosión de azul intenso, y se analizó el área de la porción por medio de un analizador de imágenes (tratamiento de imagen multiuso "WinROOF, versión 3.1", fabricado por MITANI CORPORATION) para obtener el área de erosión.

Se obtuvo el índice de supresión de la erosión de los grupos tratados con el compuesto 1 tomando el área de erosión del grupo no tratado como 100.

ES 2 307 626 T3

Índice de supresión de erosión (%) = $\left[1 - \left(\frac{\text{media de área de erosión de los grupos tratados con el compuesto 1}}{\text{media del área de erosión del grupo sin tratar}}\right) \times 100\right]$

Examen histopatológico: Se fijaron el intestino grueso, el bazo, el mesenterio y el nódulo linfático mesentérico, así como la médula ósea del fémur con solución acuosa de formalina tamponada neutra al 10% [preparado utilizando formalina (fabricado por Kishida Chemical Co., Ltd.), hidrogen fosfato disódico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y dihidrato de dihidrogen fosfato sodico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)] y se obtuvo una preparación histopatológica que llevaba aplicada una mancha bicromática de hematoxilina-eosina (fabricado por MERCK & CO., INC.) de acuerdo con el método convencional, y se sometió a examen microscópico (mediante BX50, fabricado por OLYMPUS OPTICAL CO., LTD.).

(3) Resultados

Área de erosión del intestino grueso: Se administró por vía peroral el compuesto 1 una vez al día durante 2 semanas en una dosis de 100, 10 o 1 mg/kg/día, y como resultado, apareció un índice de supresión de 62, 56 o 45% en un área de erosión del intestino grueso en comparación con el grupo no tratado, confirmando un considerable efecto de supresión de la erosión (tabla 1). Se confirmó que no había erosión en el intestino grueso del grupo normal.

TABLA 1

Efecto en el área de erosión

Dosis de compuesto 1 (mg/kg/día)	Índice de supresión de la erosión (%)	Prueba significativa (grupo no tratado frente a grupo tratado)
100	62	P<0,01 (prueba de Williams)
10	56	P<0,01 (prueba de Williams)
1	45	P>0,05 (Prueba de Williams)

Longitud del intestino grueso: Asimismo, se demostró con los estudios sobre la longitud del intestino grueso que el compuesto 1 disminuía la hiperplasia de la pared intestinal, que es una lesión accesoria de la erosión, y disminuía la anemia como resultado del excremento negro debido a la erosión.

Estudio histopatológico: Como resultado de los estudios histopatológicos, se confirmó una considerable reducción de la inflamación en la submucosa en la región formada de erosión en los grupos tratados con el compuesto 1. Asimismo, se confirmó que tenía lugar una reconstrucción del tejido normal al regenerarse la mucosa, así como la fuerza y la función a medida que el tejido de la mucosa presentaba una tendencia a restaurarse.

Ejemplo de ensayo 2

Efecto terapéutico en el modelo de enfermedad de Crohn de rata inducido por ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS)

Se estudió el efecto terapéutico del compuesto 1 en un modelo de enfermedad de Crohn de rata inducido por TNBS a través del siguiente método.

(1) Se anestesiaron ratas macho SD (12 semanas de vida) con Nembutal y se les abrió el abdomen, se les administró una solución de TNBS (TNBS 160 mg/ml de etanol) en 1 ml/kg en el colon localizado 10 cm por debajo del ileocecum, y se les cerró el abdomen para preparar modelos, que fueron divididos en un grupo sin tratar y un grupo tratado con el compuesto 1, consistiendo cada grupo en 6 ratas. Se llevó a cabo el tratamiento para las ratas del grupo normal. Una vez preparados los modelos, se administró por vía peroral una formulación de fármaco del compuesto 1 del ejemplo de ensayo 1 diluido con agua destilada a las ratas del grupo tratado con el compuesto 1 una vez al día durante 7 días

en una dosis de 10 mg/kg/día, según se calculó, como anhídrido del compuesto 1. Una vez completado el período de administración, se observaron o se midieron el cambio a simple vista, el peso del intestino delgado y la actividad de mieloperoxidasa mucosal (actividad MPO mucosal). Se evaluó el cambio a simple vista digitalizando y compilando varios cambios. La proporción de peso del intestino delgado a peso corporal fue calculada a partir del peso del intestino delgado y el peso del cuerpo. En la tabla 2 se muestran los resultados.

TABLA 2
Resultados del examen

Grupo	n	Peso intestino delgado		Relación intestino delgado a peso del cuerpo		Puntuación examen visual		Actividad MPO mucosal	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
Grupo normal	6	0,11	0,12	0,0030	0,0003	1,5	0,8	0,48	0,22
Grupo sin tratar	6	2,18	0,45 ##	0,0065	0,0009 ###	7,8	0,8 ##	8,93	3,71 ##
Grupo tratado	5	1,63	0,21 *	0,0042	0,0005 ***	4,2	0,4 **	0,98	0,05 **

Evaluación estadística

Comparación entre el grupo normal y el grupo sin tratar

#, ##, ###: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$

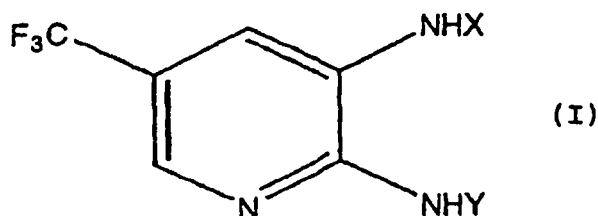
Comparación entre el grupo sin tratar y el grupo tratado

*, **, ***: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$

En el grupo sin tratar, se confirmó el aumento de los valores del peso del intestino delgado, la relación del intestino delgado al peso corporal, la puntuación del examen visual y la actividad MPO mucosal, así como una reacción inflamatoria y el daño del tejido en el intestino delgado. Se demostró que en el grupo tratado con el compuesto 1, se suprimió el aumento en los valores de dicho examen y disminuyeron la reacción inflamatoria y el daño del tejido en el intestino delgado.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de diamino trifluorometil piridina representado por la siguiente fórmula (I) o su sal para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades del sistema digestivo:



en la que X es un grupo $-CW^1R^1$, un grupo $-COCOR^2$, un grupo $-CW^1NHCOR^2$, un grupo $-C(=W^1)W^2R^3$ o un grupo $-CW^1N(R^4)R^5$; Y es un grupo alquilo, un grupo $-CW^3R^6$, un grupo $-COCOR^7$, un grupo $-NHCOR^7$, un grupo $-C(=W^3)W^4R^8$, un grupo $-(NH)mSO_2R^9$, un grupo $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ o un grupo $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$; siendo cada R^1 , R^6 y R^9 , que son independientes entre sí, un grupo hidrocarburo de cadena que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo monocíclico que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo policíclico que puede estar sustituido, un grupo heterociclo monocíclico que puede estar sustituido o un grupo heterociclo policíclico que puede estar sustituido, cada R^2 y R^7 , que son independientes entre sí, es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo fenoxi que puede estar sustituido, cada R^3 , R^8 y R^{10} , que son independientes entre sí, es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenoilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo fenilo que puede estar sustituido o un grupo bencilo que puede estar sustituido; cada R^4 , R^5 , R^{11} y R^{12} que son independientes entre sí, es un grupo alquilo que puede estar sustituido; cada W^1 , W^2 , W^3 y W^4 que son independientes entre sí, es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y m es 0 ó 1, excluyendo el caso en el que X e Y es un grupo $COCF_2X^1$ (siendo X^1 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo haloalquilo) y siendo el otro un grupo $-COCF_2X^2$ (siendo X^2 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo alquilcarbonilo), un grupo $-COOX^3$ (siendo X^3 un grupo alquilo que puede estar sustituido o un grupo fenilo que puede estar sustituido) o un grupo $-COX^4$ (siendo X^4 un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo fenilo, que puede estar sustituido, un grupo furanilo o un grupo naftilo).

2. El uso según la reivindicación 1, en el que X es un grupo $-CW^1R^1$ o un grupo $-C(=W^1)W^2R^3$ e Y es un grupo $-SO_2R^9$.

3. El uso según la reivindicación 1, en el que X es un grupo $-CW^1R^1$ o un grupo $C(=W^1)W^2R^3$, R^1 es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenoilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenoilo que puede estar sustituido, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo tetrahidronaftilo que puede estar sustituido, un grupo indanilo que puede estar sustituido, un grupo furanilo que puede estar sustituido o un grupo tienilo que puede estar sustituido. R^3 es un grupo alquilo que puede estar sustituido, Y es un grupo SO_2R^9 y R^9 es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenoilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenoilo que puede estar sustituido o un grupo fenilo que puede estar sustituido.

4. El uso según la reivindicación 1, en el que X es un grupo $-CW^1R^1$ o un grupo $C(=W^1)W^2R^3$, R^1 es un grupo alquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxi carbonil alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo haloalquenoilo, un grupo alquenoilo, sustituido con un grupo tienilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo o un grupo haloalquilo, un grupo fenilo sustituido con un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo indanilo, un grupo furanilo, o un grupo tienilo, R^3 es un grupo alquilo o un grupo haloalquilo, Y es un grupo $-SO_2R^9$, y R^9 es un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo o un grupo haloalquilo, o un grupo fenilo sustituido con un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi.

5. El uso según la reivindicación 1, en el que X es un grupo alcoxi carbonil alquil carbonilo, un grupo alquenoil carbonilo, un grupo alquenoil carbonilo sustituido con un grupo tienilo, un grupo cicloalquil carbonilo, un grupo indanil carbonilo, un grupo furanocarbonilo, un grupo tiofen carbonilo, un grupo tetrahidronaftil carbonilo o un grupo benzoilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo e Y es un grupo alquil sulfonilo.

6. El uso según la reivindicación 1, en el que X es un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo furanocarbonilo o un grupo benzoilo que puede estar sustituido con halógeno e Y es un grupo alquilsulfonilo.

ES 2 307 626 T3

7. El uso según la reivindicación 1, en el que el derivado de diamino trifluorometil piridina es N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclohexano carboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-4-fluorobenzamida, N-(2-isopropilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-3-fluorobenzamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-2-furanocarboxamida o N-(2-isopropilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclopentano-

5

carboxamida.

8. El uso según la reivindicación 1, en la que el derivado de diaminotrifluoro metil piridina es N-(2-etilsulfonil amino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclohexano carboxamida.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65