

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 428**

51 Int. Cl.:

C07D 213/76	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 11/02	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2010 PCT/JP2010/058310**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10137484**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2010 E 10780439 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2436672**

54 Título: **Agente antichoque que comprende un derivado de diaminotrifluorometilpiridina**

30 Prioridad:

28.05.2009 JP 2009129578

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

09.08.2017

73 Titular/es:

**ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD. (100.0%)
3-15 Edobori 1-chome, Nishi-ku
Osaka-shi, Osaka 550-0002, JP**

72 Inventor/es:

**YOTSUYA, SHUICHI y
SHIKAMA, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 629 428 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

Agente antichoque que comprende un derivado de diaminotrifluorometilpiridina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente antichoque que comprende como ingrediente activo un derivado de diaminotrifluorometilpiridina o su sal.

Antecedentes de la técnica

El documento de patente 1 describe que un derivado de diaminotrifluorometilpiridina o su sal tiene una acción inhibidora de la fosfolipasa A₂ y que es útil como ingrediente activo de un agente antiinflamatorio o de un agente antipancreatitis. También describe que (1) la fosfolipasa A₂ es segregada o activada en plaquetas o en células inflamatorias mediante estimulaciones y que contribuye a la producción de un factor activador de plaquetas (FAP) y metabolitos del ácido araquidónico, (2) los metabolitos del ácido araquidónico están íntimamente relacionados con varias enfermedades, por ejemplo, síntomas inflamatorios, tales como artritis reumatoide, artritis deformante, tendinitis, bursitis, psoriasis y dermatitis relacionada; trastornos en las vías respiratorias nasales y bronquiales tales como rinitis alérgica y asma bronquial alérgica; y las reacciones de hipersensibilidad inmediata como por ejemplo conjuntivitis alérgica, (3) por otro lado, la fosfolipasa A₂ segregada por el páncreas es activada en el intestino y exhibe una acción digestiva, pero una vez activada en el páncreas, se cree que es uno de los factores que causan la pancreatitis, y (4) el derivado de diaminotrifluorometilpiridina mencionado inhibe la fosfolipasa A₂ y, por ese motivo, es efectivo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la fosfolipasa A₂ tales como los síntomas inflamatorios, problemas en las vías aéreas nasales y bronquiales, reacciones de hipersensibilidad inmediata o pancreatitis, y puede ser usado como agente antiinflamatorio, agente para tratar el asma bronquial, agente antialérgico, agente antipancreatitis, agente antinefritis o agente contra el fallo multiorgánico. El documento de patente 2 describe que el síndrome disneico agudo (SDRA) que ocurre cuando se aplica al cuerpo una invasión excesiva debido a varias enfermedades subyacentes que incluyen varios choques, puede ser tratado o prevenido mediante el derivado de diaminotrifluorometilpiridina o su sal. Sin embargo, estos documentos no describen que varios choques pueden ser tratados mediante el derivado de diaminotrifluorometilpiridina o su sal.

Documentos de la técnica anterior**Documentos de patente**

Documento de patente 1: Publicación de la patente europea N° 465913.

Documento de patente 2: Publicación de la patente europea N° 1252889.

30 Documento de patente 3: El documento WO 97/03951 A1 se refiere a derivados novedosos de ácido graso que son inhibidores de la fosfolipasa A₂ y que, según se dice, son útiles para la prevención y/o tratamiento de una amplia variedad de enfermedades que incluyen choque.

Documento de patente 4: El documento JP 5 170742 A se refiere a la síntesis y a las actividades antipancreatitis de derivados de carboxamida como inhibidores de la fosfolipasa A₂.

35 Documento de patente 5: El documento JP 6 135934 A se refiere a un derivado de piridina útil como ingrediente activo para inhibidores de la fosfolipasa A₂, agentes antiinflamatorios y agentes antipancreáticos.

Documento de patente 6: El documento JP 2004 503586 T se refiere a un método para tratar la septicemia que comprende la administración de un inhibidor de sPLA₂.

40 Documento de patente 7: El documento JP 11 509548 T se refiere a derivados de ácido graso que inhiben la actividad de la fosfolipasa A₂.

Documentos no de patente

Hiroshi Shikama et al., en "Biological and Pharmaceutical Bulletin", vol. 22, N° 2, págs. 127 a 131 se refieren a los efectos del IS-741 en la adherencia celular entre las células endoteliales de vena umbilical humana y las células HL-60.

45 Marshall et al., en "Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics", vol. 274, N° 3, págs. 1254 a 1262, se refieren al SB203347, un inhibidor de la fosfolipasa A₂ de 14 kDa, e informan que este compuesto altera el metabolismo y la liberación del ácido araquidónico de los neutrófilos humanos y prolonga la supervivencia en el choque endotóxico murino.

50 Kimura et al., en "Chemical and Pharmaceutical Bulletin", vol. 43, N° 10, págs. 1696 a 1700, de 1995, se refieren a la síntesis y a las actividades antipancreatitis de los derivados de N-(2-sulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil) carboxamida como inhibidores de la fosfolipasa A₂.

Hanasaki et al., en "Journal of Biological Chemistry", vol. 272, N° 52, págs. 32792 a 32797, de 1997, se refieren a la resistencia al choque endotóxico en ratones deficientes en receptores de fosfolipasa A₂.

Descripción de la invención

Problema técnico

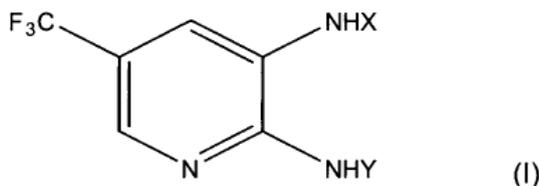
5 Se considera que un choque es una enfermedad isquémica en un sentido amplio, y hay varias causas tales como el choque septicémico, el choque hemorrágico y el choque cardiógeno. El choque septicémico se desarrolla en pacientes con infección gramnegativa grave, y es una de las enfermedades graves que pueden llevar a la muerte del paciente en casos severos. Hay muchos pacientes principalmente en el campo de las urgencias médicas. Como agente antichoque, se usan esteroides y MIRACLID que es un tipo de inhibidor de proteasas. Sin embargo, la tasa de mortalidad es aún alta, y se ha deseado encontrar agentes más efectivos.

10 El choque septicémico lleva, en la etapa final, al síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) y a el fallo multiorgánico (MOF, por sus siglas en inglés) y causa la muerte del paciente. En ambas enfermedades, en condiciones clínicas precursoras que causarán la muerte, la infiltración por células inflamatorias juega un papel fundamental. Así, se ha deseado desarrollar agentes terapéuticos para el choque septicémico mediante la supresión de la infiltración de células inflamatorias.

Solución al problema

20 Los inventores de la presente invención hicieron modelos de ratones con choque septicémico, que comenzó con una peritonitis desencadenada por la punción cecal, y realizaron estudios que empleaban una mejora en la tasa de supervivencia como índice. Como resultado, encontraron que un derivado de diaminotrifluorometilpiridina o su sal es muy útil como agente antichoque, y lograron la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona un agente para uso en un método para tratar o prevenir el choque, que comprende como ingrediente activo, un derivado de diaminotrifluorometilpiridina representado por la fórmula (I) o su sal:



25 en donde X es un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo tiofenocarbonilo o un grupo benzoilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; e Y es un grupo alquilsulfonilo.

La invención también proporciona el derivado de diaminotrifluorometilpiridina representado por la fórmula (I) o su sal para uso en un método para tratar o prevenir el choque.

Efectos beneficiosos de la invención

30 Varios choques tales como el choque septicémico, pueden ser tratados mediante la supresión de la infiltración de células inflamatorias mediante un derivado de diaminotrifluorometilpiridina o su sal.

Descripción de realizaciones

35 En la fórmula (I), el resto alquilo contenido en Y puede ser, por ejemplo, alquilo C₁₋₂₀ tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo o nonadecilo, e incluyen isómeros estructurales alifáticos lineales o ramificados. El resto alquenilo contenido en X puede ser alquenilo C₂₋₂₀ tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, decenilo o nonadecenilo, e incluyen isómeros estructurales alifáticos lineales o ramificados. El resto cicloalquilo contenido en X puede ser cicloalquilo C₃₋₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo. Además, el átomo de halógeno contenido en X puede ser un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

40 Ejemplos específicos de los compuestos mencionados representados por la fórmula (I) incluyen N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclohexanocarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-crotonamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-2-tiofenocarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclopentanocarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-4-fluorobenzamida, y sus sales. Entre ellos, se prefiere N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil) ciclohexanocarboxamida.

45 Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden formar una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como una sal de potasio o una sal de sodio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio, o una sal de amina orgánica tal como una sal de

trietanolamina o una sal de tris(hidroximetil)aminometano. Dicha sal puede tener agua de cristalización.

Los compuestos representados por el compuesto (I) pueden ser producidos, por ejemplo, mediante el método descrito en la publicación de patente europea N° 465913. Dichos compuestos pueden tener isómeros geométricos según el tipo de sustituyente, y se considera que dichos isómeros (de forma cis y de forma trans) y sus mezclas están descritos en la presente.

El compuesto representado por la fórmula (I) o su sal es útil como ingrediente activo de un agente antichoque. Varios choques tal como el choque septicémico pueden ser tratados suprimiendo la infiltración de células inflamatorias mediante el compuesto representado por la fórmula (I) o su sal. Es decir, la infiltración de células inflamatorias juega un papel fundamental en las condiciones clínicas precursoras de varios choques tal como el choque septicémico, que causa la muerte. Se considera que al suprimir la infiltración de células inflamatorias, los trastornos circulatorios por el choque mejoran. Este agente antichoque es útil para prevenir o tratar el choque septicémico y el fallo multiorgánico inducido por éste, y enfermedades isquémicas en el corazón, el riñón, el hígado, el estómago y los intestinos, el cerebro, etc.

En caso de aplicar el compuesto representado por la fórmula (I) o su sal como agente antichoque, este es formulado solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable o similar en una composición de fármaco apropiada para la administración peroral, parenteral, tópica o rectal, tales como un comprimido, un polvo, una cápsula, un gránulo, un fármaco inyectable, una pomada, un inhalante o un enema, y es administrado en forma de dicha formulación de fármaco.

Como formulación de fármaco adecuada para la administración peroral, se puede mencionar, por ejemplo, una composición sólida tal como un comprimido, una cápsula, un polvo, un gránulo o una tableta; o una composición líquida tal como una suspensión en jarabe. La composición sólida tal como un comprimido, una cápsula, un polvo, un gránulo o una tableta puede contener un aglutinante tal como celulosa cristalina fina, goma arábica, goma tragacanto, gelatina o cloruro de polivinilo; un excipiente tal como almidón, lactosa o carboximetilcelulosa; un disgregante tal como ácido argínico, almidón de maíz o carboximetilcelulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio, anhídrido silícico ligero o el dióxido de silicio coloidal; un endulzante tal como sacarosa; o un agente saborizante tal como menta o salicilato de metilo. La composición líquida tal como un jarabe o una suspensión puede contener sorbitol, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, un aceite vegetal tal como un aceite de cacahuate, un emulsionante tal como lecitina así como también un endulzante, un conservante, un colorante o un agente saborizante, según el caso. Esta composición puede ser proporcionada en forma de una formulación seca. Estas formulaciones preferiblemente contienen de 1% a 95% en peso del compuesto del ingrediente activo.

Una formulación de fármaco adecuada para la administración parenteral puede ser, por ejemplo, un fármaco inyectable. El fármaco inyectable puede ser preparado disolviendo el compuesto en forma de una sal en agua normal para inyectables, o puede ser formulado en una formulación adecuada para ser inyectada tal como una suspensión o una emulsión (en una mezcla con un aceite o líquido medicamente aceptable). En tal caso, puede contener alcohol bencílico como agente antibacteriano, ácido ascórbico como antioxidante, una solución tampón medicamente aceptable o un reactivo para ajustar la presión osmótica. Este fármaco inyectable preferiblemente contiene de 0,1% a 8% en peso del compuesto del ingrediente activo.

Una formulación de fármaco adecuada para la administración tópica o rectal puede ser, por ejemplo, un inhalante, una pomada, un enema o un supositorio. El inhalante puede ser formulado disolviendo el compuesto de la presente invención solo o junto con un vehículo inerte medicamente aceptable en un aerosol o una solución nebulizadora, o puede ser administrado a las vías respiratorias en forma de polvo fino para inhalación. En el caso de un polvo fino para inhalación, el tamaño de partícula es usualmente de no más de 50 µm, preferiblemente de no más de 10 µm. Dicho inhalante puede usarse, si es necesario, en combinación con otro agente antiasmático o broncodilatador.

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

Un supositorio puede contener un vehículo para la formulación que sea muy conocido en este campo, tal como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao o triglicérido de ácido graso. El supositorio preferiblemente contiene de 1% a 95% en peso del compuesto que constituye el ingrediente activo.

Las composiciones de fármacos mencionadas adecuadas para la administración peroral, parenteral, tópica o rectal, pueden ser formuladas mediante métodos conocidos para que luego de la administración a un paciente, el ingrediente activo sea eliminado rápida, gradual o tardíamente.

Está demás decir que la dosis del compuesto representado por la fórmula (I) o su sal varía según el tipo de compuesto, el método de administración, el estado del paciente o del animal a tratar, y la dosis óptima y la cantidad de administraciones en un estado específico deben ser determinados por el criterio de un médico competente. Sin embargo, normalmente, una dosis diaria para un adulto va de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 g, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g. En el caso del mencionado método de inhalación, la dosis del compuesto de la presente invención va preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a

aproximadamente 1 g por administración.

A continuación, se darán ejemplos de formulaciones específicas del agente para choque terapéutico o preventivo. Sin embargo, la formulación de la presente invención no está limitada a ellos.

Ejemplo de formulación 1 (comprimido)

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

10 A la composición mencionada se le da forma de comprimido, de forma tal que los componentes (1) a (4) constituyen un comprimido.

Ejemplo de formulación 2 (polvo, gránulo sutilizado o gránulo)

	(1) Ingrediente activo	20 mg
	(2) Ester de azúcar (Ester DK F-160, marca registrada, elaborado por DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO., LTD.)	180 mg
15	(3) Tensioactivo (DECA-GREEN 1-L, marca registrada, elaborado por Nikko Chemicals Co., Ltd.)	15 mg
	(4) Anhídrido silícico ligero	25 mg

Los componentes mencionados (1) a (4) son mezclados y forman un polvo, o un gránulo sutilizado o un gránulo por granulación. Dicho polvo, gránulo sutilizado o gránulo puede ser sellado en una cápsula para obtener un fármaco en cápsula.

20 Ejemplo de formulación 3 (fármaco en cápsula de gelatina dura)

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

25 Los componentes mencionados (1) a (3) son envasados en una cápsula de gelatina dura para obtener un fármaco en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo de formulación 4 (fármaco inyectable)

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

30 Un tampón tris que contiene los componentes (1) a (3) es liofilizado para preparar un fármaco inyectable.

Ejemplo de formulación 5 (pomada de aplicación externa sobre la piel)

	(1) Ingrediente activo	0,5 g
	(2) Vaselina blanca	25 g
	(3) Alcohol estearílico	22 g
35	(4) Propilenglicol	12 g
	(5) Laurisulfato de sodio	1,5 g
	(6) Parahidroxibenzoato de etilo	0,025 g
	(7) Parahidroxibenzoato de propilo	0,015 g
	(8) Agua purificada	100 g

Los componentes (1) a (8) son formulados en una pomada para aplicación externa en la piel mediante un método habitual para la preparación de una pomada.

Ejemplo de formulación 6 (formulación para enemas)

	(1) Ingrediente activo	50 mg
5	(2) Macrogol 400	2 g
	(3) Fosfato dipotásico	141 mg
	(4) Dihidrógenofosfato de potasio	44 mg
	(5) Parahidroxibenzoato de metilo	20 mg
	(6) Agua purificada	50 g
10	El ingrediente activo y el parahidroxibenzoato de metilo son agregados al Macrogol 400, y luego se agita a fin de obtener una mezcla, que se incorpora gradualmente a la mezcla obtenida de agregar fosfato dipotásico y dihidrógenofosfato de potasio al agua purificada para preparar una formulación para enema.	

Ejemplo de formulación 7 (supositorio)

	(1) Ingrediente activo	50 mg
15	(2) Glicérido de ácido graso superior	1650 mg

El componente (1) es dispersado o disuelto en (2), y se lo envasa y sella en un recipiente plástico que tiene un tamaño apropiado para un supositorio, seguido de enfriamiento para su solidificación para preparar un supositorio.

Ejemplo de formulación 8 (supositorio de permanencia en el recto, supositorio de liberación controlada)

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

El componente (1) es combinado con el componente (2) previamente calentado y disuelto, y la combinación es envasada y sellada en un recipiente plástico que tiene un tamaño apropiado para un supositorio, seguido de enfriamiento para su solidificación para preparar un supositorio.

Ejemplos

25 Ejemplo de prueba 1: efecto terapéutico en modelos de ratones con choque septicémico, que comenzó con una peritonitis desencadenada por la punción cecal

Se examinaron los efectos terapéuticos del monohidrato de la sal de sodio de N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclohexanocarboxamida (de aquí en adelante, compuesto 1) en modelos de ratones con choque septicémico, que comenzó con una peritonitis desencadenada por la punción cecal.

30 (1) Formulación del compuesto 1

Se usó el compuesto 1 como una formulación de fármaco. La composición de la formulación (contenido de cada ampolla) fue la siguiente.

	(a) Compuesto 1 (como anhídrido)	100 mg
	(b) D-manitol (elaborado por KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)	100 mg
35	(c) Tris(hidroximetil)aminometano (elaborado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.)	21,6 mg
	(d) Ácido clorhídrico (elaborado por SANKYO KAGAKU CHEMICAL CO., LTD.)	cantidad óptima
	(e) Hidróxido de sodio (elaborado por Nippon Rika)	cantidad óptima
	(f) Agua destilada	10 ml

pH 8,7±0,5

40 (2) Animal a ser sometido a prueba

Especie de animal: ratón

Cepa: Crj: BALB/c

Comprado a: Charles River Japan Inc., Atsugi Breeding Center

Sexo: hembra

Edad: 7 semanas cuando fueron comprados y 8 semanas cuando fueron sometidos a prueba

5 Los ratones fueron pre-criados durante aproximadamente una semana luego de su compra y después fueron sometidos a una prueba cuando tenían aproximadamente 8 semanas de edad. La cría durante todo el período de cría se llevó a cabo en un aislador ubicado en una sala grande para animales. Se colocaron 10 ratones por grupo en una jaula de policarbonato durante todo el período de prueba, y se los alimentó a libre demanda con pienso completo granulado disponible en el mercado (MF, elaborado por O.B.S.) y agua corriente sometida a filtración con carbón activado (usando un bebedero) durante todo el período de cría. Entre los ratones, se seleccionaron aquellos que crecieron saludablemente durante el período de pre-cria. Se seleccionaron ratones al azar de la selección mencionada y fueron entregados a los grupos respectivos, uno por uno, según el número de orden numérico del animal. Se numeró a los animales en el orden en que fueron colocados en una jaula luego de agruparlos.

(3) Constitución del grupo de animales a ser sometidos a prueba

15 Tal como se muestra en la Tabla 1, había grupos de grupos tratados a los que se les dieron 0,1, 1 y 10 mg/kg del compuesto 1 y un grupo no tratado al que se le dio un medio (glucosa al 5%), y la cantidad de ratones en cada grupo era de 10.

Tabla 1

Grupo	Administración	Dosis mg/kg x 4 veces	Cantidad de animales
Grupo no tratado	glucosa al 5%	0	10
Grupo tratado con una dosis baja del compuesto 1	Compuesto 1	0,1	10
Grupo tratado con una dosis media del compuesto 1	Compuesto 1	1	10
Grupo tratado con una dosis alta del compuesto 1	Compuesto 1	10	10

20 (4) Preparación y administración del fármaco

La preparación del fármaco fue llevada a cabo inmediatamente antes de la operación de inducción, y la administración se llevó a cabo usando el líquido preparado para la administración. Se inyectó glucosa al 5% según la farmacopea japonesa a un producto formulado que contiene 100 mg del compuesto 1 para disolver el compuesto 1 completamente, y se preparó un líquido para la administración en la dosis máxima diluyéndolo con glucosa al 5% según la farmacopea japonesa, y se preparó un líquido para administración en una dosis media y un líquido para administración en una dosis baja mediante dilución gradual del líquido para administración en la dosis máxima con glucosa al 5% según la farmacopea japonesa. Para el grupo no tratado, se preparó glucosa al 5% según la farmacopea japonesa solamente como medio. Inmediatamente después de la inducción, 4 horas después, 8 horas después y 12 horas después, se administró el líquido repetidamente, de forma subcutánea, en la parte dorsal del cuello para mantener la concentración en sangre. El líquido fue administrado en un volumen de 10 ml/kg para cada grupo.

(5) Operación para inducir el choque septicémico, que comenzó con una peritonitis desencadenada por la punción cecal de los ratones

35 Los ratones fueron anestesiados con fluotano oxígeno gaseoso, y se ligaron 8 mm del cuerpo desde el ápice cecal mediante una incisión abdominal, se punzó un punto en el ápice y se lo traspasó con una aguja N° 22, y luego de la confirmación de la pérdida del contenido cecal, se colocó por completo el ciego nuevamente en el abdomen y se lo cerró.

(6) Prueba

40 Se llevó a cabo una prueba de viabilidad durante 3 días inmediatamente después de la inducción, y se compendiaron los resultados cada 24 horas.

(7) Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico con respecto a la tasa de supervivencia. A continuación, se describe el método detalladamente.

I. Aplicación estadística

5 Se la llevó a cabo utilizando EXCEL (cálculo de datos), SAS (Shirley-Williams), Bloc de notas para Window 95 (programa).

II. Manejo de los datos incompletos

10 Cuando fue posible excluir datos debido a errores técnicos experimentales o por una cierta causa definida, esos datos fueron excluidos al llevar a cabo el análisis. El resto de los datos no fueron básicamente rechazados para llevar a cabo el análisis. Casos como estos no ocurrieron.

III. Nivel de significación y prueba bilateral/unilateral

El nivel de significación fue de 5%, y se llevó a cabo una prueba bilateral.

IV. Técnica de la prueba

15 Al emplear el grupo no tratado como control, se realizó una comparación entre grupos de un grupo al que se le dio 0,1 mg/kg del compuesto 1, un grupo al que se le dio 1 mg/kg del compuesto 1 y un grupo al que se le dio 10 mg/kg del compuesto 1.

[Datos del análisis]

20 Resultados de la prueba de viabilidad: a los animales que murieron en 0 a 24 horas se les dio una puntuación de 1, a los animales que murieron en 24 a 48 horas se les dio una puntuación de 2, a los animales que murieron en 48 a 72 horas se les dio una puntuación de 3, y a los animales que sobrevivieron 72 horas o más se les dio una puntuación de 4, y se utilizaron los datos obtenidos.

[Técnica de la prueba]

La comparación entre los grupos fue llevada a cabo mediante la prueba de comparación múltiple de Shirley-Williams.

(8) Resultados de la prueba

25 Los resultados de la prueba son mostrados en la Tabla 2. El modelo de choque septicémico preparado fue un modelo que padecía de peritonitis inducida por la punción cecal y murió de choque septicémico. A partir de los resultados de esta prueba, la mejora en la tasa de supervivencia con significancia estadística ($P < 0,001$) quedó confirmada con la administración de 10 mg/kg.

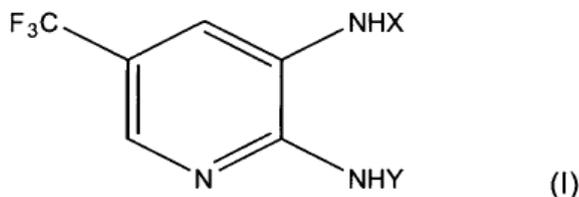
Tabla 2 (tasa de supervivencia)

Grupo	Tiempo posterior a la inducción del modelo de choque septicémico		
	24 horas	48 horas	72 horas
No tratado	20%	0%	0%
Compuesto 1; 0,1 mg/kg	20%	0%	0%
Compuesto 1; 1 mg/kg	40%	10%	10%
Compuesto 1; 10 mg/kg	90%	50%	50%

30

REIVINDICACIONES

1. Un agente para uso en un método para tratar o prevenir el choque, que comprende como ingrediente activo un derivado de diaminotrifluorometilpiridina representado por la fórmula (I) o su sal:



- 5 en donde X es un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo tiofenocarbonilo o un grupo benzoilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; e Y es un grupo alquilosulfonilo.
2. El agente para uso según la reivindicación 1, en donde el derivado de diaminotrifluorometilpiridina es N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclohexanocarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)crotonamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-2-tiofenocarboxamida, N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclopentanocarboxamida o N-(2-metilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)-4-fluorobenzamida.
- 10 3. El agente para uso según la reivindicación 1, en donde el derivado de diaminotrifluorometilpiridina es N-(2-etilsulfonilamino-5-trifluorometil-3-piridil)ciclohexanocarboxamida.
4. El agente para uso según la reivindicación 1, en donde el choque es un choque septicémico, un choque hemorrágico o un choque cardiógeno.
- 15 5. El agente para uso según la reivindicación 1, en donde el choque es un choque septicémico.
6. Un derivado de la diaminotrifluorometilpiridina representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1 o su sal para uso en un método para tratar o prevenir el choque.