

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 012**

51 Int. Cl.:

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 18179884 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3400944**

54 Título: **Inhibidores de ibat para el tratamiento de enfermedades hepáticas**

30 Prioridad:

08.11.2010 US 41095710 P

08.11.2010 SE 1051165

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

14.04.2021

73 Titular/es:

**ALBIREO AB (100.0%)
Arvid Wallgrens Backe 20
413 46 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**GILLBERG, PER-GÖRAN;
GRAFFNER, HANS y
STARKE, INGEMAR**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 819 012 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ibat para el tratamiento de enfermedades hepáticas

5 **Antecedentes de la invención**

El transportador de ácidos biliares del íleon (IBAT, *Ileal Bile Acid Transporter*) es el principal mecanismo para la reabsorción de los ácidos biliares del tracto GI. El bloqueo parcial o total de ese mecanismo dará lugar a una concentración inferior de los ácidos biliares en la pared del intestino delgado, la vena porta, el parénquima hepático, el árbol biliar intrahepático, el árbol biliar extrahepático, incluyendo la vesícula biliar.

Las enfermedades que pueden beneficiarse del bloqueo parcial o total del mecanismo de IBAT pueden ser aquellas que bien tienen un defecto fisiopatológico primario, o que provocan o tienen síntomas de concentración demasiado alta de los ácidos biliares en suero y en los órganos anteriores. El documento WO 2008/058630 describe el efecto de un determinado transporte de los ácidos biliares del íleon (IBAT) en el tratamiento de la enfermedad hepática relacionada con trastornos de la grasa.

El documento WO 2004/089350 describe el uso de inhibidores de IBAT en el tratamiento del estreñimiento.

La patente europea EP 1535913 describe el uso de derivados de 1,4-benzotiazepina como inhibidores de IBAT en el tratamiento de la hiperlipidemia, hepatopatía causada por colestasis, obesidad, hígado graso y esteatohepatitis.

Los documentos WO 03/106482 y WO 03/022286 describen determinados derivados de 1,5-benzotiazepina y de 1,2,5-benzotiadiazepina como inhibidores de IBAT, que son útiles en el tratamiento de la hiperlipidemia.

Angulo (Curr. Gastroenterol. Rep. 2002, vol. 4, pág. 37-44) describe el uso de ácido ursodesoxicólico en pacientes con enfermedad hepática.

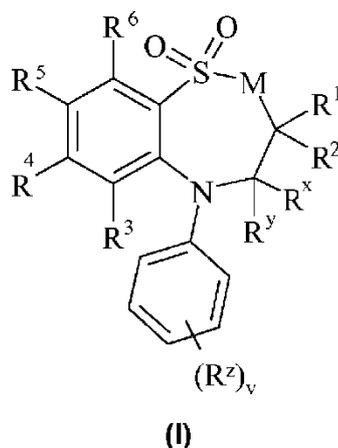
La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, European Association for the Study of the Liver) ha publicado sus directrices de práctica clínica para el tratamiento de las enfermedades hepáticas colestáticas en J. Hepatol. 2009, vol. 51, pág. 237-267.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de IBAT específicos como se definen en las reivindicaciones adjuntas para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la colestasis general.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En la presente descripción, se describen compuestos inhibidores de IBAT de fórmula (I):



45 en donde:

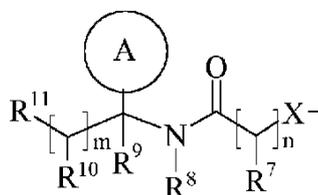
M es CH₂, NH

Uno de **R**¹ y **R**² se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro se selecciona de alquilo C₁₋₆;

R^x y **R**^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, *N*-(alquil C₁₋₆)amino, *N,N*-(alquil C₁₋₆)₂amino, alquil C₁₋₆S(O)_a donde a es 0 a 2;

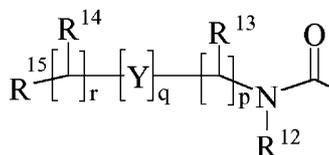
R^2 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcaniloilo C_{1-6} , alcaniloilo C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})2amino, alcaniloilamino C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})2carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_a$ donde a es 0 a 2, alcocixarbonilo C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-6})2sulfamoilo;

- 5 v es 0-5;
uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA):

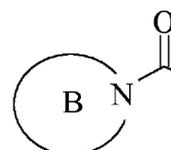


(IA)

- 10 R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})2amino, alcaniloilamino C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})2carbamoilo, alquil $C_{1-4}S(O)_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcocixarbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})2sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{16} ;
- 15 X es $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)_b-$ o $-CH(R^a)-$; donde R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y b es 0-2;
el Anillo A es arilo o heteroarilo; donde el Anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ;
- 20 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^7 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;
- R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^{10} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ;
- 25 R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$ donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB) o (IC):



(IB)



(IC)

en donde:

- 30 Y es $-N(R^n)-$, $-N(R^n)C(O)-$, $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)_vN(R^n)C(O)-$, $-O-$ y $-S(O)_a-$; donde a es 0-2, v es 1-2, R^s y R^t se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con R^{26} , y R^n es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; y cuando q es 0, R^{14} puede seleccionarse adicionalmente de hidroxilo, donde R^{13} y R^{14} pueden sustituirse independientemente
- 35 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ;
- R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ;
- p es 1-3; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes;
- q es 0-1;
- 40 r es 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;
- m es 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;
- n es 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;
- el Anillo B es un heterociclilo unido al átomo de nitrógeno sustituido en el átomo de carbono con un grupo seleccionado de R^{23} , y opcionalmente sustituido adicionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{24} ; y
- 45 donde si dicho heterociclilo unido al átomo de nitrógeno contiene un resto $-NH-$, ese átomo de nitrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de R^{25} ;
- R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})2amino, alcaniloilamino C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})2carbamoilo, alquil

$C_{1-4}S(O)_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcoxicarbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; donde R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden sustituirse opcionalmente independientemente en el átomo de carbono con uno o más R^{21} ; R^{19} , R^{20} , R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanóilo C_{1-4} , alcanóilo C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanóilamino C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoilo, alquil $C_{1-4}S(O)_a$ donde a es 0 a 2, alcoxicarbonilo C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, benciloxycarbonilamino, sulfuro, sulfino, amidino, fosfona, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ; donde R^{19} , R^{20} , R^{24} y R^{26} pueden sustituirse opcionalmente independientemente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxycarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N -metilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, metililo, metilsulfonilo, mesilo, N -metilsulfamoilo y N,N -dimetilsulfamoilo; R^{23} es carboxi, sulfuro, sulfino, fosfona, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ o $-P(O)(OR^g)(R^h)$, donde R^g y R^h se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ; R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad hepática.

Los compuestos como se usan de conformidad con la invención mejoran las pruebas hepáticas (aminotransferasas en suero) y la histología hepática, y reducen significativamente el contenido de hidroxiprolina y el número de neutrófilos infiltrantes, y de hepatocitos y colangiocitos en proliferación.

En la bibliografía, los inhibidores de IBAT suelen citarse mediante diferentes nombres. Ha de entenderse que cuando se hace referencia a los inhibidores de IBAT en el presente documento, este término también engloba los compuestos conocidos en la bibliografía como: i) inhibidores del transportador apical de ácidos biliares dependientes del sodio (ASBT, *Apical Sodium Acid Transporter*) del íleon; ii) inhibidores del transportador de ácidos biliares (BAT, *Bile Acid Transporter*); iii) inhibidores del sistema contrantransportador de ácidos biliares/sodio del íleon; iv) inhibidores del cotransportador apical de ácidos biliares-sodio; v) inhibidores del transporte de los ácidos biliares dependientes del sodio del íleon; vi) inhibidores de la reabsorción de los ácidos biliares (BARI, *Bile Acid Reabsorption Inhibitors*); y vii) inhibidores del transportador de ácidos biliares y sodio (SBAT, *Sodium Bile Acid Transporter*); donde actúan mediante la inhibición de IBAT.

En la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada, pero las referencias a los grupos alquilo individuales tales como "propilo" son solo específicas de la versión de cadena lineal. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " incluye alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} , propilo, isopropilo y t -butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son solo específicas de la versión de cadena lineal, y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son solo específicas de la versión de cadena ramificada. Se aplica una convención similar a otros radicales, por ejemplo, "fenilalquilo C_{1-6} " incluiría fenilalquilo C_{1-4} , bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando se seleccionan sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, ha de entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se seleccionan de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se seleccionan de dos o más de los grupos especificados.

"Heteroarilo" es un anillo monocíclico o bicíclico, totalmente insaturado, que contiene 3-12 átomos de los que al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, salvo que se indique lo contrario, unido a un átomo de carbono o de nitrógeno. Preferiblemente, "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, totalmente insaturado, que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos, de los que al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, salvo que se indique lo contrario, unido a un átomo de carbono o de nitrógeno. En otro aspecto, "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, totalmente insaturado, que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 8, 9 o 10 átomos, de los que al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, salvo que se indique lo contrario, unido a un átomo de carbono o de nitrógeno. Los ejemplos y valores adecuados del término "heteroarilo" son tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo y quinolilo. Preferiblemente, el término "heteroarilo" se refiere a tienilo o indolilo.

"Ariilo" es un anillo de carbono monocíclico o bicíclico, totalmente insaturado, que contiene 3-12 átomos. Preferiblemente, "ariilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados para "ariilo" incluyen fenilo o naftilo. Particularmente "ariilo" es fenilo.

Un "heterociclilo" es un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los que al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, salvo que se indique lo contrario, unido a un átomo de carbono o de nitrógeno, donde un grupo $-CH_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-C(O)-$, o un átomo de azufre del anillo puede oxidarse opcionalmente para

formar los óxidos de S. Preferiblemente, un “heterociclilo” es un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 o 6 átomos, de los que al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, salvo que se indique lo contrario, unido a un átomo de carbono o de nitrógeno, donde un grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un -C(O)-, o un átomo de azufre del anillo puede oxidarse opcionalmente para formar óxido/s de S. Los ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropirranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo y 1-isoquinolonilo.

Un “carbociclilo” es un anillo de carbono monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos; donde un grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un -C(O)-. Preferiblemente, “carbociclilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados para “carbociclilo” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Particularmente “carbociclilo” es ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo o 1-oxoindanilo.

Un ejemplo de “alcanoiloxi C₁₋₆” y “alcanoiloxi C₁₋₄” es acetoxi. Los ejemplos de “alcoxycarbonilo C₁₋₆” y “alcoxycarbonilo C₁₋₄” incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*-butoxycarbonilo. Los ejemplos de “aloxi C₁₋₆” y “aloxi C₁₋₄” incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de “alcanoilamino C₁₋₆” y “alcanoilamino C₁₋₄” incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de “alquil C₁₋₆-S(O)_a, donde a es de 0 a 2” y “alquil C₁₋₄-S(O)_a, donde a es 0 a 2” incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de “alcanoilo C₁₋₆” y “alcanoilo C₁₋₄” incluyen alcanoilo C₁₋₃, propionilo y acetilo. Los ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)amino” y “*N*-(alquil C₁₋₄)amino” incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de “*N,N*-(alquil C₁₋₆)₂amino” y “*N,N*-(alquil C₁₋₄)₂amino” incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Los ejemplos de “alquenilo C₂₋₆” y “alquenilo C₂₋₄” son vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de “alquinilo C₂₋₆” y “alquinilo C₂₋₄” son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo” y “*N*-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo” son *N*-(alquil C₁₋₃)sulfamoilo, *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo” y “*N*-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo” son *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)carbamoilo” y “*N*-(alquil C₁₋₄)carbamoilo” son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos de “*N,N*-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo” y “*N,N*-(alquil C₁₋₄)₂carbamoilo” son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de “alcoxycarbonilamino C₁₋₆” son etoxycarbonilamino y *t*-butoxycarbonilamino. Los ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)ureido” son *N*-metilureido y *N*-etilureido. Los ejemplos de “*N,N*-(alquil C₁₋₆)₂ureido” son *N,N*-dimetilureido y *N*-metil-*N*-etilureido. Los ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(alquil C₁₋₆)ureido” son *N*-metil-*N*-metilureido y *N*-propil-*N*-metilureido. Los ejemplos de “*N,N*-(alquil C₁₋₆)₂-*N*-(C₁₋₆alquil)ureido” son *N,N*-dimetil-*N*-metilureido y *N*-metil-*N*-etil-*N*-propilureido.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico.

Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina.

También debe entenderse que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la fórmula (I) abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibidora del IBAT.

Los valores preferidos de **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** y **R⁶** son los siguientes. Dichos valores pueden usarse cuando corresponda con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o de aquí en adelante.

Preferiblemente, **R¹** y **R²** se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄.
 Más preferiblemente, **R¹** y **R²** se seleccionan independientemente de etilo o butilo.
 Más preferiblemente, **R¹** y **R²** se seleccionan independientemente de etilo, propilo o butilo.
 En un caso, particularmente, **R¹** y **R²** son ambos butilo.
 En un caso adicional, particularmente, **R¹** y **R²** son ambos propilo.
 En otro caso, particularmente, uno de **R¹** y **R²** es etilo y el otro es butilo.

Preferiblemente, **R^x** y **R^y** se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
 Más preferiblemente, **R^x** y **R^y** son ambos hidrógeno.

Preferiblemente, **R^z** se selecciona de halo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilamino C₁₋₆ o *N*-(alquil C₁₋₆)ureido.

Más preferiblemente, R^Z se selecciona de cloro, amino, *t*-butilo, *t*-butoxicarbonilamino o *N*-(*t*-butil)ureido.

Preferiblemente, v es 0 o 1.

En un caso, más preferiblemente, v es 0.

5 En un caso, más preferiblemente, v es 1.

En un caso, preferiblemente, R^4 es un grupo de fórmula (IA) (como se ha representado anteriormente).

En otro caso, preferiblemente, R^5 es un grupo de fórmula (IA) (como se ha representado anteriormente).

Preferiblemente, R^3 y R^6 son hidrógeno.

10 Preferiblemente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de halo, alcoxi C_{1-4} o alquil $C_{1-4}S(O)_a$, donde a es 0 a 2; donde ese R^4 o R^5 puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{16} ; donde R^{16} se selecciona independientemente de hidroxilo y *N,N*-(alquil C_{1-4})₂amino.

15 Más preferiblemente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, isopropiltio o mesilo; donde ese R^4 o R^5 puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{16} ; donde R^{16} se selecciona independientemente de hidroxilo y *N,N*-dimetilamino.

20 Particularmente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio, 2-(*N,N*-dimetilamino)etiltio o mesilo.

Más particularmente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) es metiltio. Preferiblemente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, halo, alcoxi C_{1-4} o alquil $C_{1-4}S(O)_a$, donde a es 0 a 2; donde ese R^4 o R^5 puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{16} ; donde R^{16} se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxi y *N,N*-(alquil C_{1-4})₂amino.

25 Más preferiblemente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, isopropiltio o mesilo; donde ese R^4 o R^5 puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{16} ; donde R^{16} se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxi y *N,N*-dimetilamino.

30 Particularmente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, carboximetiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio, 2-(*N,N*-dimetilamino)etiltio o mesilo.

35 En otro caso, más preferiblemente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio o isopropiltio; donde ese R^4 o R^5 puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{16} ; donde R^{16} se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxi y *N,N*-dimetilamino.

En otro caso, particularmente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, carboximetiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio o 2-(*N,N*-dimetilamino)etiltio.

40 En otro caso, más particularmente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) es bromo o cloro.

En otro caso, más particularmente, el otro de R^4 y R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) es metoxi.

En un caso, preferiblemente, el **Anillo A** es arilo.

45 En otro caso, preferiblemente, el **Anillo A** es heteroarilo.

Cuando el **Anillo A** es arilo, preferiblemente, el **Anillo A** es fenilo.

Cuando el **Anillo A** es heteroarilo, preferiblemente, el **Anillo A** es tienilo o indolilo.

50 Preferiblemente, el **Anillo A** es arilo o heteroarilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ; donde R^{17} se selecciona de halo, hidroxilo o alquilo C_{1-4} ; donde R^{17} puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{21} ; donde R^{21} se selecciona de halo.

Preferiblemente, X es -O.

Más preferiblemente, el **Anillo A** es fenilo, tienilo o indolilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o trifluorometilo.

55 Particularmente, el **Anillo A** se selecciona de fenilo, 4-hidroxifenilo, tien-2-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-dihidroxifenilo o indol-3-ilo.

Más particularmente, el **Anillo A** es fenilo.

60 En otro caso, preferiblemente, el **Anillo A** es arilo o heteroarilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ; donde R^{17} se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; donde R^{17} puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{21} ; donde R^{21} se selecciona de halo.

En otro caso, más preferiblemente, el **Anillo A** es fenilo, tienilo o indolilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo.

65 En otro caso, particularmente, el **Anillo A** se selecciona de fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, tien-2-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-dihidroxifenilo o indol-3-ilo.

En un caso adicional, particularmente, el **Anillo A** se selecciona de fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, tien-2-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-dihidroxifenilo o indol-3-ilo.

- Preferiblemente, R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo.
 5 Más preferiblemente, R^7 es hidrógeno, metilo o fenilo.
 Particularmente, R^7 es hidrógeno.
 En un caso, preferiblemente, R^8 es hidrógeno.
 En otro caso, preferiblemente, R^8 es alquilo C_{1-4} .
 En otro caso, más preferiblemente, R^8 es hidrógeno o metilo.
- 10 En un caso, preferiblemente, R^9 es hidrógeno.
 En otro caso, preferiblemente, R^9 es alquilo C_{1-4} .
 En otro caso, más preferiblemente, R^9 es hidrógeno o metilo.
 Preferiblemente, R^{10} es hidrógeno.
- 15 En un caso, preferiblemente, R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$, donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} .
 En otro caso, preferiblemente, R^{11} es un grupo de fórmula **(IB)** (como se ha representado anteriormente).
- 20 Preferiblemente, R^{11} es carboxi, $-P(O)(OH)(OR^c)$ o un grupo de fórmula **(IB)** (como se ha representado anteriormente).
 Más preferiblemente, R^{11} es carboxi, $-P(O)(OH)(OEt)$ o un grupo de fórmula **(IB)** (como se ha representado anteriormente).
- En otro caso, preferiblemente, R^{11} es carboxi, sulfo, $-P(O)(OH)(OR^c)$, donde R^c se selecciona de alquilo C_{1-4} o un grupo de fórmula **(IB)** (como se ha representado anteriormente).
- 25 Preferiblemente, Y es $-NH-$ o $-NHC(O)-$.
 Más preferiblemente, Y es $-NHC(O)-$.
 En un caso, preferiblemente, R^{12} es hidrógeno.
 En otro caso, preferiblemente, R^{12} es alquilo C_{1-4} .
 En otro caso, más preferiblemente, R^{12} es hidrógeno o metilo.
- 30 Preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo.
 Más preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, metilo o fenilo; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo.
 Particularmente, R^{13} es hidrógeno, hidroximetilo o fenilo.
 Más particularmente, R^{13} es hidrógeno o hidroximetilo.
- 35 En otro caso, preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo, carboxi, carbociclilo o amino; donde R^{20} puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} es hidroxilo.
- 40 En otro caso, más preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo, carboxi, fenilo o amino; donde R^{20} puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} es hidroxilo.
- 45 En otro caso, particularmente, R^{13} es hidrógeno, hidroximetilo, 4-aminobutilo, 2-carboxietilo, 4-hidroxibencilo o fenilo.
- En un caso adicional, preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo, carboxi, carbociclilo, heterociclilo o amino; donde R^{20} puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} es hidroxilo.
- 50 En un caso adicional, más preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo, carboxi, fenilo, imidazolilo o amino; donde R^{20} puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} es hidroxilo.
- 55 En un caso adicional, particularmente, R^{13} es hidrógeno, hidroximetilo, 4-aminobutilo, 2-carboxietilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-5-ilmetilo o fenilo.
- En otro caso adicional, preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o R^{23} ; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo, alquil $C_{1-4}S(O)_a$, donde a es 0, alcoxi C_{1-4} , amino, carbociclilo, heterociclilo o mercapto; donde R^{20} puede sustituirse opcionalmente independientemente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} se selecciona de hidroxilo; y R^{23} es carboxi.
- 60 En otro caso adicional, más preferiblemente, R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo, o R^{23} ; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo, metiltio, metoxi, amino, imidazolilo o mercapto; donde R^{20} puede sustituirse opcionalmente independientemente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} se selecciona de hidroxilo; y R^{23} es carboxi.
- 65

En otro caso adicional, particularmente, R^{13} es hidrógeno, carboxi, hidroximetilo, mercaptometilo, metoximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltioetilo, 4-aminobutilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-5-ilmetilo o fenilo.

En otro caso, más particularmente, R^{13} es metiltiommetilo, metilsulfonilo o metilsulfonilmetilo.

5 Preferiblemente, R^{14} es hidrógeno.

En otro caso, preferiblemente, R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo; donde dicho alquilo C_{1-4} o carbociclilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; y R^{20} es hidroxilo.

10 En otro caso, más preferiblemente, R^{14} se selecciona de hidrógeno, metilo o fenilo; donde dicho metilo o fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; y R^{20} es hidroxilo.

15 En otro caso, particularmente, R^{14} es hidrógeno, fenilo o hidroximetilo.
Particularmente, R^{15} es carboxi o sulfuro.

En un caso, más particularmente, R^{15} es carboxi.
En otro caso, más particularmente, R^{15} es sulfuro.

20 Preferiblemente, R^{15} es carboxi, sulfuro, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} .
Más preferiblemente, R^{15} es carboxi, sulfuro, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de metilo o etilo.
Preferiblemente, R^{15} es carboxi, sulfuro, $-P(O)(OEt)(OEt)$, $-P(O)(OH)(OEt)$, $-P(O)(OH)(Me)$ o $-P(O)(OEt)(Me)$.

25 Preferiblemente, R^{15} es carboxi, sulfuro, fosfónico, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , o R^{15} es un grupo de fórmula **(IC)** (como se ha representado anteriormente).

30 Más preferiblemente, R^{15} es carboxi, sulfuro, fosfónico, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de metilo o etilo, o R^{15} es un grupo de fórmula **(IC)** (como se ha representado anteriormente).

35 Preferiblemente, R^{15} es carboxi, sulfuro, fosfónico, $-P(O)(OEt)(OEt)$, $-P(O)(Ot-Bu)(Ot-Bu)$, $-P(O)(OH)(OEt)$, $-P(O)(OH)(Me)$ o $-P(O)(OEt)(Me)$ o R^{15} es un grupo de fórmula **(IC)** (como se ha representado anteriormente).

En un caso, preferiblemente, R^{15} es carboxi.

En otro caso, preferiblemente, R^{15} es sulfuro.

En otro caso, preferiblemente, R^{15} es $-P(O)(OH)(OEt)$.

40 En otro caso, preferiblemente, R^{15} es $-P(O)(OH)(Me)$.

En otro caso, preferiblemente, R^{15} es $-P(O)(OEt)(Me)$.

En un caso, preferiblemente, R^{24} es hidrógeno.

En otro caso, preferiblemente, R^{24} es alquilo C_{1-4} .

45 Preferiblemente, R^{25} es hidrógeno.

Preferiblemente, R^{26} es carboxi.

Preferiblemente, p es 1 o 2; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes.

50 En un caso, más preferiblemente, p es 1.

En otro caso, más preferiblemente, p es 2; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes.

55 En un caso adicional, más preferiblemente, p es 3; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes.

En un caso, preferiblemente, q es 0.

En otro caso, preferiblemente, q es 1.

60 En un caso, preferiblemente, r es 0.

En un caso, más preferiblemente, r es 1.

65 En otro caso, más preferiblemente, r es 2; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes.

En otro caso, más preferiblemente, r es 3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes.

Preferiblemente, **m** es 0.

En otro caso, preferiblemente, **m** es 0 o 1.

5

Preferiblemente, **n** es 1.

En otro caso, preferiblemente, **n** es 1 o 2.

10

El grupo de fórmula (**IA**), donde **R**⁷ es hidrógeno, metilo o fenilo, **n** es 1, el **Anillo A** es fenilo, tienilo o indolilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o trifluorometilo, **m** es 0 y **R**⁹ es carboxi, -P(O)(OH)(OR^c) o un grupo de fórmula (**IB**).

15

El grupo de fórmula (**IA**), donde: X es -O-.

El **anillo A** es fenilo, tienilo o indolilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo;

20

R⁷ es hidrógeno, metilo o fenilo;

R⁸ es hidrógeno o metilo;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es hidrógeno;

25

m es 0-2, donde los valores de **R**¹⁰ pueden ser iguales o diferentes; y **R**¹¹ es carboxi, -P(O)(OH)(OEt) o un grupo de fórmula (**IB**) (como se representa en la reivindicación 1); El grupo de fórmula (**IB**), donde **R**¹⁰ es hidrógeno, hidroximetilo o fenilo, **p** es 1 o 2; donde los valores de **R**¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y **R**¹¹ es carboxi o sulfo.

El grupo de fórmula (**IB**), donde:

30

R¹² es hidrógeno o metilo;

R¹³ es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo, o **R**²³; donde **R**¹³ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de **R**²⁰; **R**²⁰ es hidroxilo, metiltio, metoxi, amino, imidazolilo o mercapto; donde **R**²⁰ se puede sustituir independientemente opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más grupos hidroxilo; **R**²³ es carboxi; **Y** es -NH- o -NHC(O)-; **R**¹⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo o fenilo; donde el metilo o fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo; **R**¹⁵ es carboxi, sulfo, fosfona, -

35

P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) o -P(O)(OR^e)(R^f), donde **R**^e y **R**^f se seleccionan independientemente de metilo o etilo, o **R**¹⁵ es un grupo de fórmula (**IC**) (como se representa en la reivindicación 1);

p es 1-3, donde los valores de **R**¹³ pueden ser iguales o diferentes;

q es 0-1; y

r es 0-3, donde los valores de **R**¹⁴ pueden ser iguales o diferentes;

40

El grupo de fórmula (**IC**), donde

R²⁴ es hidrógeno;

R²⁵ es hidrógeno;

R²⁶ es carboxi; y

z es 1;

45

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe en la presente descripción un compuesto de fórmula (**I**) como se ha ilustrado anteriormente, donde:

R¹ y **R**² se seleccionan independientemente de etilo o butilo;

R³ y **R**⁶ son hidrógeno;

50

R⁴ se selecciona de halo, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄S(O)_a, donde a es 0 a 2; donde ese **R**⁴ puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más **R**¹⁶; donde **R**¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo y *N,N*-(alquil C₁₋₄)₂amino; **R**⁵ es un grupo de fórmula (**IA**);

el **Anillo A** es arilo o heteroarilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de **R**¹⁷; donde

55

R¹⁷ se selecciona de halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; donde **R**¹⁷ puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más **R**²¹; donde

R²¹ se selecciona de halo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo;

R¹¹ es carboxi, -P(O)(OH)(OR^c) o un grupo de fórmula (**IB**) (como se ha representado anteriormente);

60

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo; donde **R**¹³ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de **R**²⁰; donde

R²⁰ es hidroxilo;

R¹⁵ es carboxi o sulfo;

p es 1 o 2; donde los valores de **R**¹³ pueden ser iguales o diferentes;

65

m es 0; y

n es 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe en la presente descripción un compuesto de fórmula **(I)** como se ha ilustrado anteriormente, donde:

- 5 **R**¹ y **R**² son ambos butilo, o uno de **R**¹ y **R**² es etilo y el otro es butilo;
R⁴ es metiltilio;
R⁵ es un grupo de fórmula **(IA)** (como se ha representado anteriormente);
R³ y **R**⁶ son hidrógeno;
el **Anillo A** es fenilo;
R⁷ es hidrógeno;
10 **R**¹¹ es un grupo de fórmula **(IB)** (como se ha representado anteriormente);
R¹³ es hidrógeno o hidroximetilo;
R¹⁵ es carboxi o sulfo;
p es 1 o 2; donde los valores de **R**¹³ pueden ser iguales o diferentes;
m es 0;
15 **n** es 1;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe en la presente descripción un compuesto de fórmula **(I)** como se ha ilustrado anteriormente, donde:

- 20 **R**¹ y **R**² se seleccionan independientemente de etilo o butilo;
R³ y **R**⁶ son hidrógeno;
R⁴ se selecciona de halo, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄S(O)_a, donde a es 0 a 2; donde ese **R**⁴ puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más **R**¹⁶; donde **R**¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxil y *N,N*-(alquil C₁₋₄)₂amino;
R⁵ es un grupo de fórmula **(IA)**;
el **Anillo A** es arilo o heteroarilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes
25 seleccionados de **R**¹⁷;
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo;
R⁸ es hidrógeno o metilo;
R⁹ es hidrógeno o metilo;
R¹¹ es carboxi, -P(O)(OH)(OR^c) o un grupo de fórmula **(IB)** (como se ha representado anteriormente);
30 **X** es -NH- o -NHC(O)-;
R¹² es hidrógeno o metilo;
R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo; donde **R**¹³ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de **R**²⁰;
R¹⁴ es hidrógeno;
35 **R**¹⁵ es carboxi o sulfo;
R¹⁷ se selecciona de halo, hidroxil, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; donde **R**¹⁷ puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más **R**²¹;
R²⁰ es hidroxil, carboxi, carbociclilo o amino; donde **R**²⁰ puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más **R**²²;
40 **R**²¹ se selecciona de halo;
R²² es hidroxil;
p es 1-3; donde los valores de **R**¹³ pueden ser iguales o diferentes.
q es 0-1;
r es 0-3; donde los valores de **R**¹⁴ pueden ser iguales o diferentes; y donde, si q es 1, r no es 0;
45 **m** es 0-2; y
n es 1-3;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe en la presente descripción un compuesto de fórmula **(I)** como se ha ilustrado anteriormente, donde:

- 50 **R**¹ y **R**² se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄;
R^x y **R**^y son ambos hidrógeno;
R^z se selecciona de halo, amino, alquilo C₁₋₆, alcocarbonilamino C₁₋₆ o *N*-(alquil C₁₋₆)ureido;
v es 0 o 1;
R³ y **R**⁶ son hidrógeno;
55 uno de **R**⁴ y **R**⁵ es un grupo de fórmula **(IA)** (como se ha representado anteriormente) y el otro se selecciona de hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄S(O)_a, donde a es 0 a 2; donde ese **R**⁴ o **R**⁵ puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más **R**¹⁶; donde **R**¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxil, carboxil y *N,N*-(alquil C₁₋₄)₂amino;
X es -O-;
R⁷ es hidrógeno, metilo o fenilo;
60 **R**⁸ es hidrógeno o metilo;
el **Anillo A** es arilo o heteroarilo; donde el **Anillo A** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de **R**¹⁷; donde **R**¹⁷ se selecciona de halo, hidroxil, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; donde **R**¹⁷ puede sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono con uno o más **R**²¹; donde
R²¹ se selecciona de halo;
65 **R**⁹ es hidrógeno o metilo;
R¹⁰ es hidrógeno;

R^{11} es carboxi, $-P(O)(OH)(OR^c)$, donde R^c se selecciona de alquilo C_{1-4} o un grupo de fórmula **(IB)** (como se ha representado anteriormente);

R^{12} es hidrógeno o metilo;

Y es $-NH-$ o $-NHC(O)-$;

5 R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o R^{23} ; donde R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; donde R^{20} es hidroxilo, alquil $C_{1-4}S(O)_a$, donde a es 0, alcoxi C_{1-4} , amino, carbociclilo, heterociclilo o mercapto; donde R^{20} puede sustituirse opcionalmente independientemente en el átomo de carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} se selecciona de hidroxilo; y R^{23} es carboxi;

10 R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo; donde dicho alquilo C_{1-4} o carbociclilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; y R^{20} es hidroxilo;

R^{15} es carboxi, sulfo, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , o R^{15} es un grupo de fórmula **(IC)** (como se ha representado anteriormente);

R^{24} es hidrógeno;

15 R^{25} es hidrógeno;

R^{26} es carboxi;

p es 1-3; donde los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;

20 m es 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

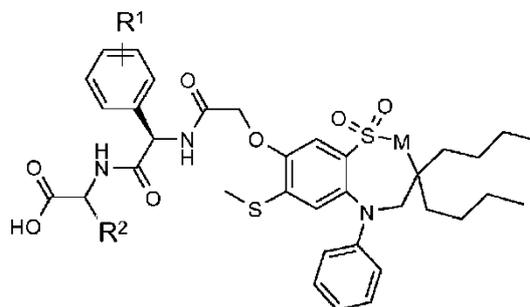
n es 1-2; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

z es 0-1; donde los valores de R^{25} pueden ser iguales o diferentes;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En otro caso, los compuestos preferidos son uno cualquiera de los ejemplos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula II



30

Fórmula II

en donde

M es CH_2 o NH ;

35 R^1 es H o hidroxilo;

R^2 es H , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCH_3$;

40 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la colestasis general.

Los ejemplos de sustancias útiles según la invención son:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-

tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,

45 tetrahidro-1,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-

2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-carboxi-2-

50 metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-

hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-

55 hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-

metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-(*R*)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,
 5 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina,
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,
 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina y
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina.

15 Los compuestos de fórmula (II) pueden tener centros quirales e/o isoméricos geométricos (isómeros *E* y *Z*), y debe entenderse que la invención abarca todos estos isómeros ópticos, diastereoisómeros y isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora de IBAT.

20 La invención se refiere a todas y cada una de las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (II) que poseen actividad inhibidora de IBAT.

La invención también se refiere a isómeros ópticos y/o geométricos de los compuestos de la invención, puros o como una mezcla, en todas las proporciones, de los compuestos de fórmula II, y los mencionados específicamente y las posibles formas tautoméricas.

25 En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento tienen uno o más centros quirales. Como tales, todos los estereoisómeros se contemplan en el presente documento. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en la presente descripción están presentes en formas ópticamente activas o racémicas. Debe entenderse que los compuestos de la presente invención abarcan formas racémicas, ópticamente activas, regioisoméricas y estereoisoméricas, o combinaciones de las mismas que poseen las propiedades terapéuticamente útiles descritas en el presente documento. La preparación de formas ópticamente activas se consigue de cualquier forma adecuada, incluyendo a modo de ejemplo, mediante la resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis de materiales de partida ópticamente
 30 activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En algunas realizaciones, se utilizan las mezclas de uno o más isómeros como el compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan mediante cualquier medio, incluyendo la síntesis enantioselectiva y/o la separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. La resolución de los compuestos y los isómeros de los mismos se logra mediante cualquier medio que incluye, a modo de ejemplo, procesos químicos, procesos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación, cromatografía, y similares.

Los compuestos pueden existir en forma de ácido libre o de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe en una forma
 45 no solvatada o solvatada, donde las formas solvatadas comprenden cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol y similares.

La invención también se refiere a una composición que comprende al menos un inhibidor de IBAT de Fórmula (II), para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la colestasis general.

50 Un inhibidor de IBAT de Fórmula II puede usarse junto con al menos otro compuesto terapéuticamente activo como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la colestasis general.

55 Enfermedades hepáticas

La enfermedad hepática se define en la presente descripción como cualquier enfermedad dependiente de los ácidos biliares (BA, *Bile Acid*) producida en el hígado y en órganos relacionados con el mismo, tal como la vena porta del páncreas, el parénquima hepático, el árbol biliar intrahepático, el árbol biliar extrahepático y la vesícula biliar.

60 El transportador de ácidos biliares del íleon (IBAT, *Ileal Bile Acid Transporter*) es el principal mecanismo para la reabsorción de los ácidos biliares del tracto GI. El bloqueo parcial de ese mecanismo dará lugar a una menor concentración de los ácidos biliares en la pared del intestino delgado, la vena porta, el parénquima hepático, el árbol biliar intrahepático, el árbol biliar extrahepático y en la vesícula biliar. Las enfermedades que pueden beneficiarse del bloqueo parcial o total del mecanismo de IBAT pueden ser aquellas que tienen un defecto fisiopatológico primario, o que provocan o tienen síntomas de concentración demasiado alta de los ácidos biliares en suero y en los órganos anteriores.

Los ejemplos de enfermedades hepáticas descritas en la presente descripción incluyen parénquima hepático; un trastorno metabólico hereditario del hígado; síndrome de Biler; un defecto primario de la síntesis de ácidos biliares (BA) tal como cerebrotendinoso o xantomatosis; un defecto secundario tal como síndrome de Zellweger, hepatitis neonatal, fibrosis quística, manifestaciones en el hígado, SA (Síndrome de Alagilles), CIFP (Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva), hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria (CBP), fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico, HGNA/EHNA, hipertensión portal, colestasis general tal como en la ictericia debida a fármacos o del embarazo, colestasis intrahepática y extrahepática tal como formas hereditarias de colestasis tales como CIFP1, colangitis esclerosante primaria, cálculos biliares y coledocolitiasis, tumor maligno que provoca obstrucción del árbol biliar, síntomas (picor, prurito) debido a colestasis/ictericia, pancreatitis, enfermedad hepática autoinmunitaria crónica que conduce a colestasis progresiva o prurito de enfermedad hepática colestásica.

Otros ejemplos de enfermedades hepáticas descritas en la presente descripción incluyen un trastorno hepático o una afección relacionada con el hígado, hígado graso, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso del embarazo, hepatitis inducida por fármaco, trastornos de sobrecarga de hierro, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma, hepatitis vírica y problemas en relación con tumores y neoplasmas del hígado, del tracto biliar y del páncreas.

Combinación con otras sustancias activas

Se describe además en el presente documento un inhibidor de IBAT según la Fórmula (I) o la Fórmula (II) tal como se han definido anteriormente, en combinación con al menos otra sustancia terapéuticamente activa. La al menos otra sustancia terapéuticamente activa puede ser un compuesto inhibidor de IBAT.

Incretinas y hormonas producidas por las células L

La al menos otra sustancia terapéuticamente activa puede ser una incretina o una hormona producida por las células L.

En un caso, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un potenciador de péptidos endocrinos de células L tal como un potenciador de GLP-1. Los ejemplos de un potenciador de GLP-1 son GLP-1, un potenciador de la secreción de GLP-1, un inhibidor de la degradación de GLP-1 o una combinación de los mismos.

En un caso, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de GLP-2 tal como GLP-2, un potenciador de la secreción de GLP-2, un inhibidor de la degradación de GLP-2 o una combinación de los mismos.

En un caso, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de PYY tal como un potenciador de oxintomodulina.

Miméticos de incretinas

En un caso, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un mimético de incretina tal como exenatida (Byetta®).

También se describe una combinación oral de un inhibidor de IBAT de Fórmula (I) o Fórmula (II) como se describe en el presente documento y un inhibidor de DPP-IV.

Péptidos enteroendocrinos

En un caso, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un péptido enteroendocrino tal como GLP-1 o análogos de GLP-1, por ejemplo, Taspoglutide® (Ipsen) o similares.

Terapia combinada con un inhibidor de IBAT y un inhibidor de DPP-IV

En un caso, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un inhibidor de DPP-IV.

También se describe una combinación de un inhibidor de IBAT y metformina y/o sitagliptina (Janumet®) y/o inhibidores de DPP-IV adecuados para su uso con los métodos descritos en el presente documento, que incluyen, aunque no de forma limitativa, (2S)-1-[2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo (vildagliptina), (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (sitagliptina), (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (saxagliptina) y 2-[(6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil)benzonitrilo (alogliptina).

Moduladores del receptor TGR5

En un caso, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un agonista de TGR5. Los moduladores de TGR5 (por ejemplo, agonistas) incluyen, aunque no de forma limitativa, los compuestos descritos en los documentos WO 2008/091540, WO 2008/067219 y la solicitud estadounidense n.º 2008/0221161.

Tiazolidinadionas

5 En un caso, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es una tiazolidindiona tal como Rosiglitazona (Avandia), Pioglitazona (Actos), Troglitazona (Rezulin), MCC-555, rivoglitazona, ciglitazona o similares.

Terapia de combinación con un inhibidor de IBAT, una derivación biliar y un inhibidor de DPP-IV

10 También se describe la administración de un inhibidor de IBAT de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se describe en el presente documento, en combinación con un inhibidor de DPP-IV y/o una derivación biliar. Los ejemplos de derivaciones biliares incluyen, aunque no de forma limitativa, las derivaciones descritas en el documento WO 2007/0050628.

15 Como se usa en la presente descripción, la expresión “efecto aditivo” describe el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos que es igual a la suma del efecto de cada agente administrado solo. Un efecto sinérgico es aquel en el que el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos es mayor que la suma del efecto de cada agente administrado solo. Se contempla cualquier combinación adecuada de un ASBTI con uno o más de los otros principios activos mencionados anteriormente y, opcionalmente, con una o más otras sustancias farmacológicamente activas dentro del alcance de los métodos descritos en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, la elección particular de compuestos depende del diagnóstico de los médicos tratantes y su juicio sobre el estado del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente de manera simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, del trastorno o de la afección, del estado del individuo y de la elección real de los compuestos usados. En determinados casos, la determinación del orden de administración y del número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se basa en una evaluación de la enfermedad que esté tratándose y el estado del individuo.

25 En algunas realizaciones, las dosis terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se usan en tratamientos de combinación. Los métodos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la bibliografía.

30 En algunas realizaciones de las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosis de los compuestos administrados conjuntamente varían dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o del estado que esté tratándose, etcétera. Además, cuando se administra conjuntamente con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra opcionalmente bien simultáneamente con el/los agente/s biológicamente activo/s o secuencialmente. En determinados casos, si se administra secuencialmente, el médico tratante decidirá el orden apropiado del compuesto terapéutico descrito en el presente documento en combinación con el agente terapéutico adicional.

35 Los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto terapéutico descrito en el presente documento) se administran opcionalmente en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se administran simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una sola forma unificada o en múltiples formas (solo a modo de ejemplo, bien en forma de una sola píldora o en forma de dos píldoras separadas). En determinados casos, uno de los agentes terapéuticos se administra opcionalmente en múltiples dosis. En otros casos, ambos se administran opcionalmente en forma de múltiples dosis. Si no se administran simultáneamente, el tiempo entre las múltiples dosis es cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, desde más de cero semanas hasta menos de cuatro semanas. Además, la combinación de métodos, composiciones y formulaciones no se limita al uso de solo dos agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas (incluyendo dos o más compuestos descritos en el presente documento).

40 En determinadas realizaciones, un régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la/s afección/es para la/s que se busca alivio, se modifica según una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del sujeto. Por tanto, en diversas realizaciones, el régimen de dosificación empleado realmente varía y se desvía de los regímenes de dosificación expuestos en el presente documento.

45 En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación descrita en el presente documento se proporcionan en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas para la administración sustancialmente simultánea. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación se administran secuencialmente, administrándose cualquier compuesto terapéutico mediante un régimen que permita una administración en dos etapas. En algunas realizaciones, el régimen de administración de dos etapas permite la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada de los agentes activos separados. En determinadas realizaciones, el período de tiempo entre las múltiples etapas de administración varía, a modo de ejemplo, de unos cuantos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico.

50

55

60

65

También se describen compuestos inhibidores de IBAT descritos en el presente documento en combinación con al menos un aglutinante de ácidos biliares, por ejemplo, una resina tal como colestiramina, colestipol y colesevelam.

5 Aglutinantes de ácidos biliares (secuestrantes de ácidos biliares, resinas)

Se describe que un inhibidor de IBAT de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, puede administrarse en forma de una formulación farmacéutica que también comprenda al menos un aglutinante de ácidos biliares, estando diseñada dicha formulación para suministrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon y el inhibidor de IBAT en el intestino delgado.

Los ejemplos de aglutinantes de ácidos biliares útiles son la colestiramina, que es una resina de intercambio aniónico de amonio cuaternario poliacrílica hidrófila, conocida por su eficacia en la reducción de los niveles de colesterol en sangre. La colestiramina, y diversas composiciones que incluyen colestiramina, se describen, por ejemplo, en las patentes británicas n.º 929.391 y 1.286.949; y las patentes de EE. UU. n.º 3.383.281; 3.308.020; 3.769.399; 3.846.541; 3.974.272; 4.172.120; 4.252.790; 4.340.585; 4.814.354; 4.874.744; 4.895.723; 5.695.749; y 6.066.336. La colestiramina está comercialmente disponible de Novopharm, EE. UU. Inc (Questrans Light), Upsher-Smith (PREVALITE (D)) y Apothecon. Como se usa en el presente documento, "colestiramina" incluye cualquier composición de este tipo que comprende colestiramina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Estas también se denominan Questrans™.

Questran Light Questrans Light (colestiramina) es una resina de unión aniónica no absorbible aprobada por la FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Un polímero de amina que tiene un primer sustituyente, unido a una primera amina del polímero de amina, que incluye un resto alifático hidrófobo, y un segundo sustituyente, unido a una segunda amina del polímero de amina, que incluye un resto que contiene amina cuaternaria alifática como se describe en los documentos USP 5.693.675 y 5.607.669.

La sal de un polímero alquilado y reticulado que comprende el producto de reacción de: (a) uno o más polímeros reticulados, o sales y copolímeros de los mismos, que tienen una unidad de repetición seleccionada del grupo que consiste en: $(\text{NR-CH}_2\text{CH}_2)_n$ (2) y $(\text{NR-CH}_2\text{CH}_2\text{-NR-CH}_2\text{CH}_2\text{-NR-CH}_2\text{CHOH-CH}_2)_n$ (3), donde n es un número entero positivo y cada R, independientemente, es H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$; (b) al menos un agente alquilante alifático, estando dicho producto de reacción caracterizado por que: (i) al menos algunos de los átomos de nitrógeno de dichas unidades de repetición no reaccionaron con dicho agente alquilante; (ii) menos del 10 por ciento en moles de los átomos de nitrógeno de dichas unidades de repetición reaccionaron con dicho agente alquilante formando unidades de amonio cuaternario; y (iii) una carga positiva fija y uno o más contraiones, tales como Colesevelam y clorhidrato de colesevelam.

Los aglutinantes de ácidos biliares útiles son resinas, tales como colestiramina y colestipol. Una ventaja es que la dosis de aglutinante de ácidos biliares podría mantenerse inferior a la dosis terapéutica para el tratamiento de la colesterolemia en un solo tratamiento que comprende únicamente un aglutinante de ácidos biliares. Mediante una dosis baja de aglutinante de ácidos biliares también podría evitarse cualquier posible efecto secundario provocado por una mala tolerancia del paciente a la dosis terapéutica.

Otro aglutinante de ácidos biliares útil es una amina polimérica no tóxica insoluble en agua que tiene un peso molecular superior a 3.000, que tiene la propiedad de unir al menos el 30 % del ácido glicocólico disponible en 5 minutos cuando se expone a una solución acuosa de un peso igual de dicho ácido, que tiene un esqueleto de polímero inerte a las enzimas digestivas, y que tiene un contenido en agua superior al 65 % tras el equilibrado con aire al 100 % de humedad relativa, por ejemplo, colestipol descrito en el documento USP 3.383.281.

En un caso, un aglutinante de ácidos biliares adecuado es uno de colestiramina, colestipol o colesevelam.

En un solo caso, se usa colesevelam como aglutinante de ácidos biliares.

Las composiciones pueden comprender además estatinas, por ejemplo, un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe una formulación farmacéutica oral combinada que comprende un compuesto inhibidor de IBAT de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando diseñada dicha formulación para suministrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon y el inhibidor de IBAT en el intestino delgado.

También se describe una formulación farmacéutica que comprende un núcleo de un aglutinante de ácidos biliares formulado para su liberación en el colon, rodeado por una capa exterior que comprende un inhibidor de IBAT de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, y formulado para la liberación inmediata o para la liberación retardada en el yeyuno distal o el íleon proximal.

55 Estatinas

Se describe que un compuesto inhibidor de IBAT, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los inhibidores de HMG Co-A reductasa adecuados o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son las estatinas bien conocidas en la técnica. Las estatinas particulares son fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una estatina particular es la atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Una estatina más particular es una sal de calcio de atorvastatina. Una estatina particular adicional es ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otras estatinas particulares son la sal de calcio de rosuvastatina y la pitavastatina (HMG CoA reductasa).

También se describe que el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un aglutinante de ácidos biliares evitando de este modo un posible riesgo de exceso de ácidos biliares en el colon provocado por la inhibición del sistema de transporte de ácidos biliares del íleon. Un exceso de ácidos biliares en el contenido visceral puede causar diarrea.

Un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante su acción, reducirá el colesterol endógeno disponible para la síntesis de los ácidos biliares y tendrá un efecto aditivo en combinación con un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sobre la reducción de los lípidos.

La composición puede comprender además un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un inhibidor de CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol), por ejemplo, a los que se hace referencia y se describen en el documento WO 00/38725 página 7 línea 22, página 10 línea 17.

Un antagonista de la absorción del colesterol, por ejemplo, azetidinonas tales como SCH 58235 y los descritos en el documento US 5.767.115;

un inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsomal), por ejemplo, los descritos en Science, 282,751-54, 1998;

un derivado del ácido fíbrico; por ejemplo, clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato;

un derivado de ácido nicotínico, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;

un compuesto de fitosterol, por ejemplo, estanoles;

probucol;

un compuesto antiobesidad, por ejemplo, orlistat (documento EP 129.748) y sibutramina (documentos GB 2.184.122 y US 4.929.629);

Un compuesto antihipertensivo, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la de angiotensina (ECA), un antagonista del receptor de la angiotensina II, un bloqueante adrenérgico, un bloqueante adrenérgico alfa, un bloqueante adrenérgico beta, un bloqueante adrenérgico alfa/beta mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueante de canales de calcio, un diurético o un vasodilatador;

Insulina;

Sulfonilureas, incluyendo glibenclamida y/o tolbutamida.

Biguanidas

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una biguanida. En algunos casos, las biguanidas reducen los niveles de glucosa en sangre y/o en plasma. Los ejemplos de biguanidas incluyen y no se limitan a metformina, buformina, fenformina, proguanil o similares.

La acarbosa; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para un animal de sangre caliente, tal como un ser humano que necesita dicho tratamiento terapéutico.

Antagonistas de la angiotensina II

Los antagonistas de la angiotensina II preferidos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en combinación con un compuesto de Fórmula (I) incluyen los compuestos: candesartán, candesartán cilexetilo, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán. Los antagonistas de la angiotensina II particularmente preferidos o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos son candesartán y candesartán cilexetilo.

Los agonistas de PPAR alfa y/o gamma y/o delta o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describe que el compuesto inhibidor de IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en asociación con un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los agonistas de PPAR alfa y/o gamma adecuados, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se conocen bien en la técnica. Éstos incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, "Expert Opinion on Therapeutic Patents", 10 (5), 623-634 (en particular, los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527. Particularmente, un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a WY-14643, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, GW 9578, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, eglitazona, proglitazona, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 y GW 2433.

Particularmente, un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

También se describe que el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, puede usarse junto con uno o más antidiabéticos, principios activos hipoglucémicos, inhibidores de la absorción del colesterol, agonistas de PPAR delta, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de los ácidos biliares, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inductores de receptores de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato liasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), agonistas del receptor de HM74A, inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de la glucoquinasa, inhibidores de la gluconeogénesis, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, moduladores del transportador de glucosa 4, inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV, inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, moduladores del transportador de glucosa dependiente del sodio 1 o 2, moduladores de GPR40, inhibidores de la lipasa sensible a las hormonas, inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa, inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 beta, inhibidores de proteína quinasa C beta, antagonistas del receptor de endotelina-A, inhibidores de I kappaB quinasa, moduladores del receptor de glucocorticoides, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas beta 3, antagonistas del receptor CB1, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de la serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos liberadores de hormonas del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 o 3, agonistas de leptinas, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR-beta o anfetaminas.

Se describe que un inhibidor de IBAT de Fórmula (I) o Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, puede administrarse en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de DPP-IV, una tiazolidindiona, o un análogo de la misma, o un agonista de TGR5.

Se describe en el presente documento que los compuestos inhibidores de IBAT descritos en el presente documento pueden combinarse con o utilizarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: insulina, miméticos de insulina, inhibidores de DPP-IV o moduladores de TGR5.

Otras sustancias activas que se combinarán con uno o más inhibidores de IBAT de la invención pueden seleccionarse de una o más de las siguientes sustancias:

ácido ursodesoxicólico; ácido nor-ursodesoxicólico; rifampicina y derivados de rifampicina relacionados como se describen en el documento US 3.342.810; antagonistas de opiáceos, tales como naloxona y naltrexona; antagonistas de serotonina tales como antagonistas de los receptores 5-HT3 y antagonistas de 5-HT2, por ejemplo, trazodona, nefazodona, amoxapina, clozapina; antihistamínicos, tales bromfeniramina, dimenhidrato de clorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, loratadina cetirizina; inhibidores de la recaptación de la serotonina, tales como citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, lindalpin, paroxetina, sertralina, zimelidina; corticosteroides, tales glucocorticoides y mineralocorticoides, por ejemplo, los seleccionados de hidrocortisona (cortisol), cortisona y acetato, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, fludrocortisona y acetato, desoxicorticosterona y acetato (DOCA) aldosterona.

Los ejemplos de agonistas de PPAR son GW-501516 (501516, GSK-516, GW-516, GW-1516; un agonista del receptor activado por la proliferación de peroxisomas (PPAR)-delta, y otros varios compuestos desarrollados a partir de GW-501516, incluyendo GI-262570, GW-0072, GW-7845 y GW-7647.

Se describe que el inhibidor de IBAT puede combinarse con uno o más de atreleutón, eprotiroma, losmapimod, ezetimiba (SCH58235), bezafibrato, fenofibrato, varespladib, darapladib, lomitapida, implitapida, rosiglitazona, dalcetrapib, anacetrapib, lorcaserina, dapagliflozina, canagliflozina, sergliflozina, ASP-1941, orlistat, pioglitazona, sodelglitazar, netoglitazona, indeglistazar, naveglitazar, lobeglitazona, aleglitazar, bromocriptina, tesofensina, monoamina, alogliptina, vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina, denagliptina, gemigliptina, linagliptina, dutogliptina,

teneligliptina, LC-150444, laropirant, niacina de liberación prolongada, simvastatina ezetimiba, rosuvastatina fenofibrato, rosuvastatina ezetimiba y atorvastatina ezetimiba.

Se pueden usar combinaciones con Tredaptive, Vytorin y Certriad.

5 Según una realización, el inhibidor de IBAT puede combinarse con uno o más de cualquiera de los otros compuestos mencionados anteriormente.

10 Se describe que los inhibidores de IBAT pueden combinarse con al menos otra sustancia activa seleccionada de inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV, agonistas de PPAR γ , estatinas y aglutinantes de los ácidos biliares en cualquier combinación.

15 Se describe que los inhibidores de IBAT pueden combinarse con al menos un DPPiV, al menos un agonista de PPAR γ , tal como sitagliptina y pioglitazona.

Se describe que los inhibidores de IBAT pueden combinarse con al menos un DPPiV y al menos una estatina, por ejemplo, sitagliptina y simvastatina.

20 Otra sustancia activa que puede combinarse con los inhibidores de IBAT de la invención es el ácido ursodesoxicólico.

Portadores y excipientes

Las composiciones de la invención también pueden comprender un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como se conoce en la técnica usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables incluyendo, por ejemplo, excipientes y dependiendo de la vía de administración seleccionada.

30 Un portador incluye, en algunas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y se selecciona basándose en la compatibilidad con los compuestos descritos en la presente descripción, tales como, compuestos de cualquiera de Fórmula I y II, y las propiedades de los perfiles de liberación de la forma farmacéutica deseada.

35 Los materiales portadores a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes.

40 Las composiciones farmacéuticas y los portadores se describen, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Decimonovena Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", Séptima Ed. (Lippincott Williams y Wilkins 1999).

45 Una mezcla de un compuesto de Fórmula I y II, y, posiblemente, también otros compuestos activos mencionados en el presente documento, con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes y/u otros excipientes puede formularse en una composición. En determinadas realizaciones, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos descritos en el presente documento en una composición farmacéutica a un individuo que tiene una enfermedad, un trastorno o una afección que va a tratarse. En realizaciones específicas, el individuo es un ser humano. Los compuestos descritos en el presente documento se utilizan por separado o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

50 En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se administran a un individuo de cualquier manera, incluyendo una o más de múltiples vías de administración, tales como, a modo de ejemplo, vías de administración oral, parenteral, (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica.

55 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan como una forma farmacéutica. Como tal, en algunas realizaciones, en la presente descripción se proporciona una forma farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, adecuada para administrarse a un individuo. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones, formas farmacéuticas sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulación de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones de liberación controlada y liberación inmediata mixtas.

65 Las formas farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento incluyen un compuesto terapéutico adicional descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables compatibles tales como un

portador, aglutinante, agente de carga, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente hidratante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I-II. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una partícula, y algunas o todas de las partículas del compuesto están recubiertas. En determinadas realizaciones, algunas o todas las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no están microencapsuladas y están sin recubrir.

Formas de dosificación

Las formas de dosificación sólidas pueden incluir opcionalmente compuestos terapéuticos adicionales y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables compatibles tales como un portador, aglutinante, agente de carga, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente hidratante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula I-II. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una partícula, y algunas o todas de las partículas del compuesto están recubiertas. En determinadas realizaciones, algunas o todas las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no están microencapsuladas y están sin recubrir.

Una forma farmacéutica comprende una matriz que permite la liberación controlada de un agente activo en el yeyuno distal, íleon proximal, íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica comprende un polímero que es sensible al pH (por ejemplo, una matriz MMX.™ de Cosmo Pharmaceuticals) y permite la liberación controlada de un agente activo en el íleon y/o el colon. Los ejemplos de dichos polímeros sensibles al pH adecuados para la liberación controlada incluyen, y no se limitan a, polímeros poliacrílicos (por ejemplo, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, por ejemplo, polímeros Carbopol.R™ (número CAS 9063-87-0), que comprenden grupos ácidos (por ejemplo, -COOH, -SO₃H) y se hinchan en el pH básico del intestino (por ejemplo, pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una forma de dosificación adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende agente activo microparticulado (por ejemplo, agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo de poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA) de degradación no enzimática es adecuado para el suministro de un IBAT al íleon distal. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica que comprende un IBAT se recubre con un polímero entérico (por ejemplo, Eudragit.R™ S-100 (número CAS: 25086-15-1), acetato-ftalato de celulosa, poli(ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para el suministro específico de sitio en el íleon y/o el colon. En algunas realizaciones, los sistemas activados de manera bacteriana son adecuados para el suministro dirigido al íleon. Los ejemplos de sistemas activados por la microflora incluyen formas farmacéuticas que comprenden pectina, galactomanano y/o azohidrogeles y/o conjugados de glicósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, beta-D-xilopiranosido o similares) del agente activo. Los ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glicosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, beta-D-glucosidasa, alfa-L-arabinofuranosidasa, beta-D-xilopiranosidasa o similares.

Las unidades recubiertas pueden cargarse en cápsulas de gelatina duras o mezclarse con excipientes de comprimidos, tales como cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y otros aditivos farmacéuticamente aceptables, y comprimirse, proporcionando comprimidos. Opcionalmente, el comprimido sometido a compresión se cubre con agentes filmógenos, obteniéndose una superficie lisa del comprimido y potenciando además la estabilidad mecánica del comprimido durante el envasado y transporte. Dicho recubrimiento del comprimido, que puede aplicarse sobre un comprimido de múltiples unidades o un comprimido convencional, puede comprender además aditivos como agentes antipegajosidad, colorantes y pigmentos u otros aditivos para mejorar el aspecto del comprimido.

Los fármacos adecuados para las formulaciones nuevas son compuestos inhibidores de IBAT tales como los descritos en los documentos mencionados anteriormente.

El compuesto inhibidor de IBAT podría ser, como alternativa, un fármaco de baja permeabilidad como se define en el sistema de clasificación biofarmacéutico propuesto por la FDA.

Una terapia de combinación según se describe en la presente descripción debe comprender preferiblemente la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares. El inhibidor de IBAT podría formularse preferiblemente para su suministro en el íleon y el aglutinante de ácidos biliares podría preferiblemente ser una formulación de liberación en el colon.

Dosis

El compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir, aproximadamente de 0,1 a 100 mg o de 0,01 a 50 mg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo, 1-250 mg de principio activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg. En otro caso, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,02-20 mg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, la vía de administración particular y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando.

Por consiguiente, la dosis óptima puede ser determinada por el profesional médico que esté tratando a cualquier paciente particular.

El tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando. Se contempla una dosis unitaria en el intervalo de, por ejemplo, 1 a 100, preferiblemente, de 1 a 50. La dosis diaria puede administrarse como una sola dosis o dividida en una, dos, tres o más dosis unitarias.

Una formulación farmacéutica según la presente invención con un suministro dirigido al tracto gastrointestinal proporciona una exposición sistémica reducida, como se puede medir mediante el área bajo la curva (AUC, *Area Under the Curve*) de concentración en plasma de fármaco frente al tiempo o 7α -hidroxi-4-colesten-3-ona (C4), mientras se mantiene o incluso se aumenta el efecto terapéutico, como se mide, por ejemplo, mediante la reducción del colesterol en suero.

Una terapia de combinación que comprende un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares comprende preferiblemente una baja dosis diaria del aglutinante de ácidos biliares, tal como inferior a 5 g de una resina, y más preferiblemente, inferior a 2 g. Una forma farmacéutica con liberación en el colon del aglutinante de ácidos biliares podría construirse mediante cualquiera de los principios descritos anteriormente para las formulaciones de liberación retardada.

Una terapia de combinación que comprende un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares puede comprender una baja dosis diaria del aglutinante de ácidos biliares, tal como inferior a 5 g de una resina, y más preferiblemente, inferior a 4, 3, 2 o inferior a 1 g. Los intervalos adecuados pueden ser de 0,1 a 5 g, de 0,5 a 4 g, de 1 a 3 g, de 2 a 4 g, de 2 a 3 g al día. Una forma de dosificación con liberación en el colon del aglutinante de ácidos biliares podría construirse mediante cualquiera de los principios descritos anteriormente para las formulaciones de liberación retardada.

Un comprimido puede consistir en un núcleo interno de 1 a 1000 mg, por ejemplo, de 200 a 800 mg, de 10 a 400 mg, de 10 a 200 mg o de 20 a 80 mg de aglutinante de ácidos en una formulación de suministro en el colon y una lámina externa con de 1 a 100 mg, de 5 a 50 mg, por ejemplo, de 1 a 20 mg de un inhibidor de IBAT.

La dosis diaria de inhibidor de IBAT y/o aglutinante de ácidos biliares puede administrarse como una sola dosis o dividida en una, dos, tres o más dosis unitarias.

La dosificación tres veces al día con 400 mg de colesevelam en una formulación de liberación colónica aportará una unión adecuada de los ácidos biliares en el colon, ya que se espera que el volumen de la luz total sea de aproximadamente 100 ml, lo que coincide con un volumen de cálculo farmacocinético aceptado de 250 a 300 ml para el intestino delgado. La dosis total recomendada diaria de colesevelam para bloquear la absorción de los ácidos biliares en el intestino total de los seres humanos es de 3750 mg/día.

Los siguientes ejemplos contemplados pretenden ilustrar la invención.

La expresión "que comprende", como se usa en el presente documento, debe entenderse que incluye, pero no se limita a, los artículos establecidos.

Ejemplo 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiazepina, PM. 696,89.

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 2 del documento WO3022286.

Ejemplo 2

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, PM. 709,92.

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 2 del documento WO03106482.

Ejemplo 3

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 724,94.

5

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 6 del documento WO3022286.

Ejemplo 4

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 757,01.

10

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 7 del documento WO3022286.

Ejemplo 5

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 740,94.

15

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 29 del documento WO3022286.

Ejemplo 6

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 773,00.

25

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 30 del documento WO3022286.

Ejemplo 7

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 738,97.

30

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 15 del documento WO3022286.

35

Ejemplo 8

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-(*R*)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 756,94.

40

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 26 del documento WO3022286.

Ejemplo 9

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 754,97.

45

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 28 del documento WO3022286.

Ejemplo 10

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 710,91.

50

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 5 del documento WO3022286.

Ejemplo 11

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, PM. 739,95.

60

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 1 del documento WO3022286.

Ejemplo 12

65

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 726,91. Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 11 del documento WO3022286.

5 Ejemplo 13

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, PM. 754,97.

10 Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 27 del documento WO3022286.

Ejemplo 14

15 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina, PM. 695,90.

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 43 del documento WO0250051.

20 Ejemplo 15

20 Efecto inhibidor medio del efecto farmacéutico (%)

25 Se determinó la CI_{50} media (nM) de la CI_{50} del inhibidor de SPA radiométrico, la captación de ácido glicólico en HEK humanas, el transportador de ácidos biliares del ileon SPA 13203 IBAT HUM y la captación en HEK Hu de ISBT para los compuestos de los Ejemplos 1-14.

Sistema de ensayo

30 Animales

Especie: ratón; Cepa: ApoE inactivado; Subcepa: C57BL/6; Sexo: femenino; N.º total de animales: 70; Intervalo del peso corporal: de 20 g a 22 g; Proveedor: Møllegaard's Breeding (Skensved, Dinamarca); Método de identificación: tarjetas de ID (código de barras).

35 Aclimatación: Al menos una semana en la sección de laboratorio; Recursos animales en AstraZeneca; Condiciones de alojamiento: se mantienen cinco por cinco en jaulas (Makrolon III, 7 dm²) en una sala con temperatura regulada (22 °C), humedad relativa (del 40 % al 60 %) y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Dieta: libre acceso a gránulos R3 (Lactamin, Vadstena, Suecia) durante el alojamiento y el período experimental. Agua: libre acceso a agua corriente durante el alojamiento y el período experimental.

40 Lecho: lecho granular de madera de álamo (Tapvei, Finlandia).

Procedimientos experimentales

45 Los animales recibieron por vía oral vehículo (n = 3) o el compuesto del Ejemplo 14 (0,156 (n = 3), 0,625 (n = 3) o 2,5 μ mol/kg (n = 3)) a la 13:00 en punto en el día experimental. Treinta minutos más tarde, cada ratón recibió por vía oral una cantidad traza de ⁷⁵SeHCAT (ácido ⁷⁵Se-homo-tauro-cólico) (0,1 mCi por 0,1 ml por ratón). Veinticuatro horas después de la administración de ⁷⁵SeHCAT, los animales se sacrificaron mediante inhalación de CO₂. En el sacrificio, se extirparon la vesícula biliar y los intestinos enteros, y se recogieron las heces durante el período de 24 horas después de la administración de ⁷⁵SeHCAT para cada ratón. Se contaron por separado las radioactividades gamma de ⁷⁵SeHCAT en las heces y en la vesícula biliar-intestino mediante un contador gamma 1282 CompuGamma CS (Wallac oy, Turku, Finlandia). Se controlaron la estabilidad, así como la cantidad del ⁷⁵SeHCAT administrada a cada ratón, con una alícuota de ⁷⁵SeHCAT adicional siguiendo el mismo proceso experimental que las otras muestras probadas en el estudio.

55 Análisis de datos

60 Se consideró la suma de los recuentos gamma tanto de las heces como de la vesícula biliar-intestino el ⁷⁵SeHCAT recuperado total, que resultó ser, como media, aproximadamente el 85 % del ⁷⁵SeHCAT total administrado a cada ratón. De la radiactividad recuperada de ⁷⁵SeHCAT, se consideró el porcentaje del ⁷⁵SeHCAT detectado en las heces como la excreción fecal, mientras que el detectado en la vesícula biliar-intestino se consideró como la retención corporal. Se calculó el efecto inhibidor del compuesto del Ejemplo 14 sobre la absorción intestinal de ⁷⁵SeHCAT tras la excreción fecal y la retención corporal de ⁷⁵SeHCAT, y se estimó la DE₅₀ del compuesto siguiendo la curva de dosis-efecto.

Resultados

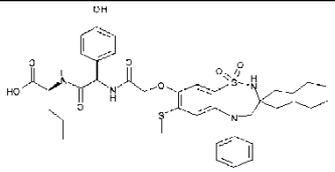
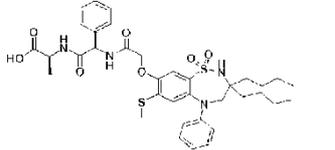
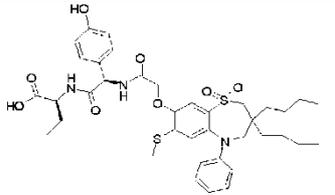
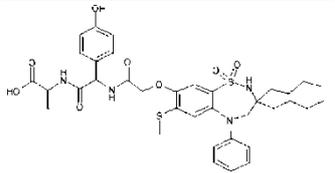
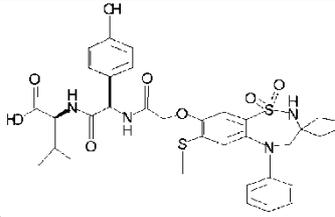
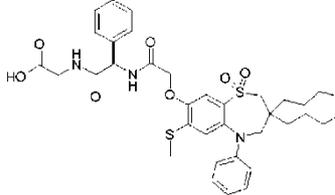
65

Se determinó el efecto inhibitorio medio de IBAT (%) a una dosis ($\mu\text{mol/kg}$): 0,156 para los compuestos de los Ejemplos 1-14 y se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1

5

Ejemplo	Estructura	% de inhibición 0,156 $\mu\text{mol/kg}$	CI ₅₀ media nM
1.		43	0,45
2.		55	0,39
3.		63	0,18
4.		63	0,35
5.		74	0,16
6.		59	-
7.		66	0,36
8.		46	0,11

9.		67	-
10.		68	0,2
11.		63	0,15
12.		63	0,3
13.		68	0,13
14.		28	1,2

Ejemplo 16

Modelo animal *in vivo* de colangitis esclerosante primaria (CEP)

5

Ratones genéticos con alteración dirigida del gen *Mdr2* (*Abcb4*) resistente a múltiples fármacos que codifica una fosfolípido lipasa canalicular (ratones *Mdr2*^{-/-}) desarrollan espontáneamente colangitis esclerosante con características macroscópicas y microscópicas de la colangitis esclerosante primaria humana. La lesión en el conducto biliar de estos ratones está vinculada a una secreción de fosfolípidos biliares defectuosa que produce un aumento de la concentración de los ácidos biliares no micelares libres que, posteriormente, provocan un daño en las células epiteliales del conducto biliar (colangiocito), pericolangitis, fibrosis periductal con proliferación ductular y, finalmente, colangitis esclerosante. El perfil de expresión génica ha revelado similitudes notables entre *Mdr2*^{-/-} y la CEP humana. En analogía al modelo de ratón *Mdr2*^{-/-} de colangitis esclerosante, los defectos de la proteína resistente a múltiples fármacos *MDR3/ABCB4* (el ortólogo humano de *Mdr2/Abcb4* de roedor) desempeñan un papel en la patogénesis de diversas colangiopatías en seres humanos. Las variantes de *MDR3* desempeñan un papel como gen modificador en la patogénesis de diversas colangiopatías tales como CEP, cirrosis biliar primaria (CBP) y ductopenia idiopática del adulto/fibrosis biliar.

Los ratones *Mdr2*^{-/-} recibieron por vía oral dosis del compuesto del Ejemplo 14 mediante sonda nasogástrica durante 2-4 semanas, y los controles recibieron el vehículo del mismo modo. Se investigaron pruebas hepáticas en suero, la histología hepática y la fibrosis. El compuesto del Ejemplo 14 mejora las pruebas hepáticas, la histología hepática y la fibrosis.

Ejemplo 17

Se prepara una formulación para la liberación retardada del inhibidor de IBAT que tiene la siguiente composición:

Sustancia	Cantidad/cápsula/(mg)
Compuesto inhibidor de IBAT Ejemplo 14	10
Esferas no granuladas	500
Etilcelulosa	2
Hidroxipropilmetilcelulosa	10
Eudragit L100-55, CAS N.º: 25212-88-8	25
Citrato de trietilo	2,4

5 Se disuelve el compuesto inhibidor de IBAT del Ejemplo 14 junto con etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa en etanol al 99 %. Después, se pulveriza la mezcla sobre las esferas no granuladas en un aparato de lecho fluidizado. Después de eso, se secan los gránulos y se airean para eliminar el etanol residual. Entonces, se pulveriza la dispersión de Eudragit L100-55 con adición de citrato de trietilo sobre las perlas de fármaco en un aparato de lecho fluidizado. Posteriormente, se cargan las perlas recubiertas en cápsulas de gelatina duras tras secar y tamizar.

10 Ejemplo 18

Se prepara una formulación para la liberación retardada del inhibidor de IBAT que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
Compuesto inhibidor de IBAT Ejemplo 14	10
Dióxido de silicio	200
Povidona K-25	20
Eudragit FS30D, CAS n.º: 26936-24-3	30
Celulosa microcristalina	250
Estearilfumarato de sodio	5

15 Se suspende el compuesto inhibidor de IBAT del Ejemplo 14 en agua y se pulveriza sobre núcleos de dióxido de silicio de un tamaño predefinido en un aparato de lecho fluidizado. Se secan los gránulos de fármaco en un horno a 40 °C durante 24 h. Después de eso, se aplica una capa de povidona K-25 sobre las perlas a partir de una solución etanólica en un aparato de lecho fluidizado. Se aplica después de eso un recubrimiento final de dispersión de Eudragit FS30D en un lecho fluidizado. Las perlas recubiertas se mezclan con celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio en una mezcladora y, posteriormente, se comprimen, dando comprimidos.

20

Ejemplo 19

25 Se prepara un comprimido de combinación de inhibidor de IBAT y colesevelam con liberación inmediata del inhibidor de IBAT y liberación en el colon del aglutinante de ácidos biliares que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
<i>Núcleo</i>	
Clorhidrato de colesevelam	400
Celulosa microcristalina	150
Hidroxipropilmetilcelulosa	50
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5
<i>Capa de liberación en el colon</i>	
Eudragit FS30D	60
PlasACRYL T20, CAS n.º 123-94-4	6
<i>Capa de inhibidor de IBAT</i>	
Inhibidor de IBAT Ejemplo 14	7
Hidroxipropilmetilcelulosa	12
Croscarmelosa sódica	6

Recubrimiento protector

Hidroxipropilmetilcelulosa	12
Polietilenglicol	2

5 Se mezclan clorhidrato de colesevelam, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal, y se granulan con hidroxipropilmetilcelulosa disuelta en agua. Se secan los gránulos y se mezclan con estearato de magnesio, y se comprimen, dando comprimidos. Se agitan la dispersión de EUDRAGIT FS30D y el agua en el PlasACRYL T20, y se pulverizan sobre los comprimidos de núcleo usando una máquina de recubrimiento adecuada. Se prepara la suspensión de recubrimiento de inhibidor de IBAT mezclando el inhibidor de IBAT, hidroxipropilmetilcelulosa y croscarmelosa sódica en agua, y se pulveriza sobre los núcleos de comprimido con la capa de liberación en el colon usando una máquina de recubrimiento adecuada. Finalmente, se pulveriza la solución de recubrimiento protector de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol sobre los comprimidos usando una máquina de recubrimiento adecuada.

10

Ejemplo 20

Se prepara un comprimido de liberación en el colon de colesevelam que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
<i>Núcleo</i>	
Clorhidrato de colesevelam	400
Celulosa microcristalina	150
Hidroxipropilmetilcelulosa	50
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5
<i>Capa de liberación en el colon</i>	
Amilosa	30
Eudragit S100	60
Citrato de trietilo	6
Glicerolmonoestearato	3

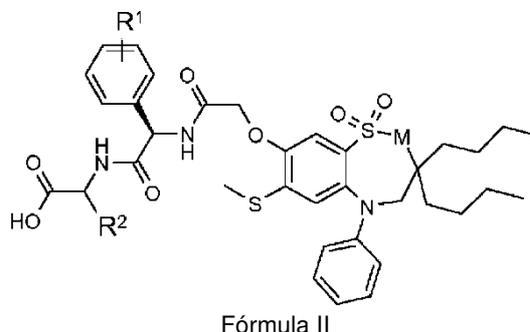
15

Se mezclan clorhidrato de colesevelam, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal, y se granulan con hidroxipropilmetilcelulosa disuelta en agua. Se secan los gránulos y se mezclan con estearato de magnesio, y se comprimen, dando comprimidos. Se disuelven amilosa, Eudragit 100, citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo en disolventes adecuados y se pulverizan sobre los núcleos de comprimido usando una máquina de recubrimiento adecuada.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II



en donde

M es CH₂ o NH;
R¹ es H o hidroxilo;
R² es H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃,
 -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂SCH₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la colestasis general.

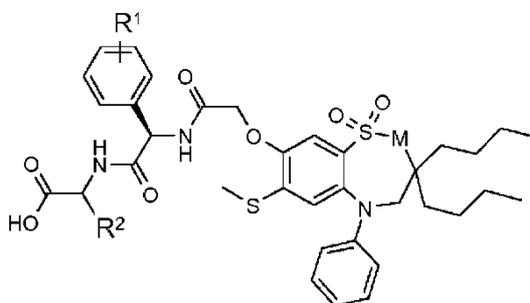
2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-(*R*)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y
 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de Fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de Fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la colestasis general.
6. El compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la colestasis general.
7. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la colestasis general es la colestasis intrahepática o extrahepática.
8. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la colestasis general es ictericia debida a fármacos o ictericia del embarazo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II)



Fórmula II

en donde

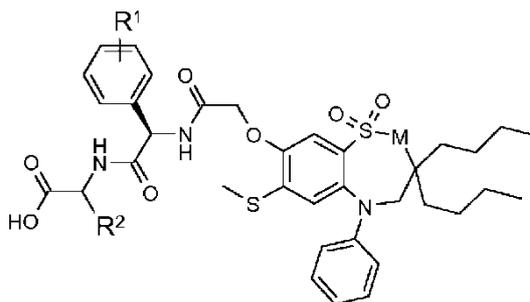
M es CH₂ o NH;

R¹ es H o hidroxil;

R² es H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂SCH₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la colestasis general.

10. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en donde el compuesto de Fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en donde el compuesto de Fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Una combinación farmacéutica para la administración simultánea o secuencial, que comprende un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

en donde

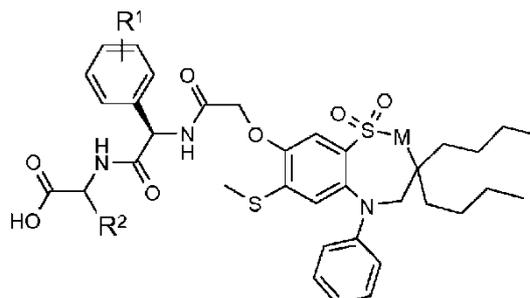
M es CH₂ o NH;
R¹ es H o hidroxilo;
R² es H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃,
 -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂SCH₃;

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 y ácido ursodeoxicólico, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la colestasis general.

10

13. Una combinación farmacéutica para la administración simultánea o secuencial, que comprende un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

15

en donde

M es CH₂ o NH;
R¹ es H o hidroxilo;
R² es H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃,
 -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂SCH₃;

20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 y ácido nor-ursodesoxicólico, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la colestasis general.

25

14. La combinación farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en donde el compuesto de Fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenil-7-metil-8-(*N*-{(*R*)-α-[*N*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoyl]-4-hidroxibencil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

15. La combinación farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en donde el compuesto de Fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenil-7-metil-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)-carbamoyl]metil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.