



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 337 559**

(51) Int. Cl.:

C07D 281/10 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02767623 .8**

(96) Fecha de presentación : **05.09.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1427713**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

(54) Título: **Derivados de la benzotiazepina para el tratamiento de la hiperlipidemia.**

(30) Prioridad: **07.09.2001 GB 0121621**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2010

(73) Titular/es: **Albireo AB.**
Arvid Wallgrens Backe 20
431 46 Göteborg, SE

(72) Inventor/es: **Starke, Ingemar;**
Dahlstrom, Mikael, Ulf, Johan y
Blomberg, David

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 337 559 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

Derivados de la benzotiazepina para el tratamiento de la hiperlipidemia.

5 La presente invención se refiere a derivados de la benzotiazepina, o a sales, solvatos, solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Dichas benzotiazepinas presentan una actividad inhibidora del transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT) y, correspondientemente, resultan valiosas en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas y resultan útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como un humano. La presente invención se refiere asimismo a procedimientos para la preparación de dichos
10 derivados de la benzotiazepina, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su utilización en la preparación de medicamentos para inhibir el IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

Es bien conocido que las afecciones hiperlipidémicas asociadas a concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteínas de baja densidad son importantes factores de riesgo para una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (por ejemplo, "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View", Assman G., Carmena R., Cullen P. y otros; Circulation 1999, 100, 1930-1938 y "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association", Grundy S, Benjamin I., Burke G., y otros; Circulation, 1999, 100, 1134-46). Se ha comprobado que la interferencia en la circulación de ácidos biliares en el lumen de los tractos intestinales reduce el nivel de colesterol. Las terapias establecidas anteriormente para reducir la concentración de colesterol incluyen, por ejemplo, el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, preferentemente
20 estatinas, tales como simvastatina y fluvastatina, o el tratamiento con enlazantes del ácido biliar, tales como resinas. Son, por ejemplo, enlazantes del ácido biliar de uso frecuente la colestiramina y el colestipol. Una terapia propuesta recientemente ("Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era", Angelin B, Eriksson M, Rudling M; Current Opinión on Lipidology, 1999, 10, 269-74) incluye el tratamiento con sustancias
25 con un efecto inhibidor del IBAT.

La reabsorción del ácido biliar en el tracto gastrointestinal es un procedimiento fisiológico normal que tiene lugar principalmente en el íleo mediante el mecanismo de IBAT. Los inhibidores del IBAT se pueden utilizar en el tratamiento de la hipercolesterolemia (véase, por ejemplo, "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties", Biochemica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255-287). Los compuestos adecuados que presentan dicha actividad inhibidora del IBAT también resultan así útiles en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas.

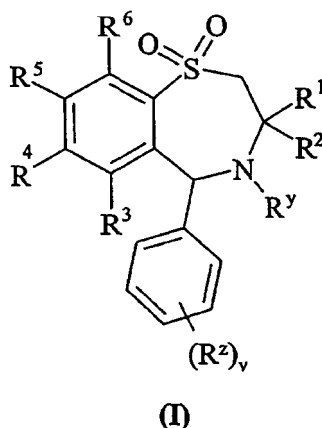
La solicitud de patente WO 96/05188 de la Wellcome Foundation describe determinadas 1,4-benzotiazepinas para el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas. La solicitud de patente WO 99/35 135 de la Wellcome Foundation describe determinadas 1,5-benzotiazepinas para el tratamiento de las afecciones hiperlipidémicas. Las solicitudes de patente WO 01/66533 y WO 02/50051 de AstraZeneca describen determinadas 1,5-benzotiazepinas como inhibidores del IBAT.

40 También se han descrito compuestos que presentan dicha actividad inhibidora del IBAT; véase, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/50051 y EP 0 864 582.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos según la presente invención en el tratamiento de afecciones y trastornos dislipidémicos, tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL elevado), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL elevado), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e ipoalfalipoproteinemia (HDL bajo). Además, se espera que estos compuestos sean útiles para la prevención y tratamiento de diferentes estados clínicos, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, afecciones hipertrombóticas, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, enfermedades cardíacas coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de los tejidos cardiovasculares, tales como arterias y venas del corazón, válvulas, vasculatura, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías grasas vasculares, infiltración
50 de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, espesamiento intimal, dilución del medio, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, ictus cerebral y accidentes isquémicos transitorios.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que, sorprendentemente, determinados compuestos de benzotiazepina inhiben el IBAT. Se espera que dichas propiedades sean útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas.
60

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que

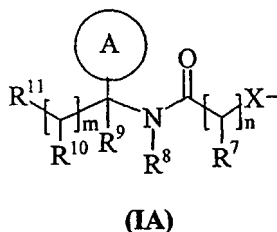
uno de entre R^1 y R^2 se seleccionan de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} , y el otro se selecciona de entre alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} ;

R_y se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} y alcanoiloxi C_{1-6} ;

R^z se selecciona de entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquilo C_{1-6})amino, N,N-(alquilo C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquilo C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-6})₂carbamoilo, (alquilo C_{1-6})S(O)_a, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquilo C_{1-6})sulfamoilo y N,N-(alquilo C_{1-6})₂sulfamoilo;

v es 0-5;

uno de entre R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA):



R^3 y R^6 , y el otro de entre R^4 y R^5 , se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoiloxi C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, (alquilo C_{1-4})S(O)_a, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo y N,N-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el otro de entre R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{16} ;

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 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{17} ;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; en el que R^7 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{18} ;

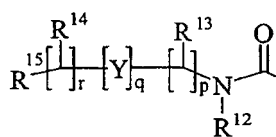
R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{19} ;

ES 2 337 559 T3

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 entre alquilo C_{1-6} ; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB):



(IB)

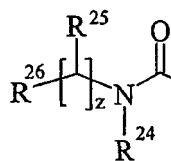
en la que

Y es $-N(R^x)-$, $-N(R^x)C(O)-$, $-O-$, y $-S(O)^a-$; donde a es 0-2 y R^x 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 entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^{13} y R^{14} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre 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 entre alquilo C_{1-6} ; o R^{15} es un grupo de fórmula (IC):



(IC)

en la que

R^{24} se selecciona de entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{25} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo, heterociclilo o R^{27} ; donde dicho alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{28} ;

R^{26} se selecciona de entre carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, tetrazolilo, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ o $-P(O)(OR^g)(R^h)$, donde R^g y R^h se seleccionan independientemente de entre alquilo C_{1-6} ;

p es 1-3; en el que los valores de R^{13} pueden ser idénticos o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; en el que los valores de R^{14} pueden ser idénticos o diferentes;

m es 0-2; en el que los valores de R^{10} pueden ser idénticos o diferentes;

n es 1-3; en el que los valores de R^7 pueden ser idénticos o diferentes;

z es 0-3; en el que los valores de R^{25} pueden ser idénticos o diferentes;

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de entre 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} , alcanilo C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanilamino C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $(C_{1-4})S(O)_a$, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo y N,N-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo; donde R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R^{21} ;

R^{19} , R^{20} , R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de entre 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} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoiloxi C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $(C_{1-4}S)S(O)_a$, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, (alquilo C_{1-4})₃sililo, fosfono, -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 entre alquilo C_{1-6} ; donde R^{19} y R^{20} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R²²;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de entre 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, metiltio, metilsulfino, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetilsulfamoilo;

en el que

“heteroarilo” es un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos, de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado;

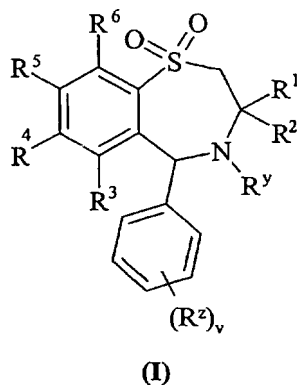
“arilo” es un anillo de carbono mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos;

un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado, en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente sustituido por un -C(O)-, o un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado, formando los óxidos de S; y

un “carbociclilo” es un anillo de carbono mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente sustituido por -C(O)-;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I):



en el que

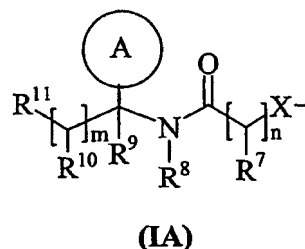
uno de entre R¹ y R² se seleccionan de entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el otro se selecciona de entre alquilo C_{1-6} ;

R^y se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} y alcanoiloxi C_{1-6} ;

R^z se selecciona de entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquilo C_{1-6})amino, N,N-(alquilo C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquilo C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-6})₂carbamoilo, (alquilo C_{1-6})S(O)_a, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquilo C_{1-6})sulfamoilo y N,N-(alquilo C_{1-6})₂sulfamoilo;

v es 0-5;

uno de entre R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA):



R^3 y R^6 , y el otro de entre R^4 y R^5 , se seleccionan independientemente de entre 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} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoiloxi C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-(alquilo C_{1-4})amino, alcanoilamino C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, (alquilo C_{1-4})S(O)_a, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo y N,N-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el otro de entre R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{16} ;

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 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{17} ;

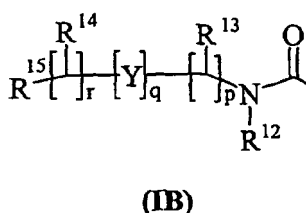
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; en el que R^7 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{18} ;

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; en el que R^{10} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{19} ;

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 entre alquilo C_{1-6} ; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB):



en la que

Y es -N(R^x)-, -N(R^x)C(O)-, -O-, y -S(O)_a-; donde a es 0-2 y R^x 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 entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^{13} y R^{14} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre 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 entre alquilo C_{1-6} ;

p es 1-3; en el que los valores de R^{13} pueden ser idénticos o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; en el que los valores de R^{14} pueden ser idénticos o diferentes;

m es 0-2; en el que los valores de R^{10} pueden ser idénticos o diferentes;

n es 1-3; en el que los valores de R^7 pueden ser idénticos o diferentes;

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanilamino C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $(C_{1-4})S(O)_a$, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo y N,N-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo; donde R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R^{21} ;

R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente de entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino; carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})amino, N,N-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanilamino C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $(C_{1-4})S(O)_a$, donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, -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 entre alquilo C_{1-6} ; donde R^{19} y R^{20} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R^{22} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de entre 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, metiltio, metilsulfino, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetilsulfamoilo;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Cuando se indica que se seleccionan sustituyentes opcionales de entre “uno o más” grupos, se debe apreciar que dicha definición incluye que se seleccionen todos los sustituyentes entre uno de los grupos especificados, o que los sustituyentes se seleccionen de entre dos o más de los grupos especificados.

“Heteroarilo” es un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos, de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado. Preferentemente, “heteroarilo” se refiere a un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 5 ó 6 átomos o a un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos, de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado; Son ejemplos y valores adecuados del término “heteroarilo” tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo y quinolilo. Preferentemente, el término “heteroarilo” se refiere a tienilo o indolilo.

“Ariolo” es un anillo de carbono mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos. Preferentemente, “arilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados para “arilo” incluyen fenilo o naftilo. Particularmente, “arilo” es fenilo.

Un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado, en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar opcionalmente sustituido por un $-C(O)-$, o un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado, formando los óxidos de S; y preferentemente, un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5-6 átomos, de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado, en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar opcionalmente sustituido por un $-C(O)-$, o un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado formando el óxido u óxidos de S. Ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouacililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropiranilo, 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 mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente sustituido por -C(O)-. Preferentemente, “carbociclilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. 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 el acetoxi. Los ejemplos de “alcoxycarbonilo C₁₋₆” y “alcoxycarbonilo C₁₋₄” incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y t-butoxycarbonilo. Los ejemplos de “alcoxi” y “alcoxi 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 “alquilo C₁₋₆S(O)_a, donde a es 0 a 2” y “alquilo C₁₋₄S(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 propionilo y acetilo. Los ejemplos de “N-(alquilo C₁₋₆) amino” y “N-(alquilo C₁₋₄) amino” incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de “N,N-(alquilo C₁₋₆)₂ amino” y “N,N-(alquilo C₁₋₄)₂ amino” incluyen di-N-metilamino, di-(N-etilo) amino y N-etil-N-metilamino. Son ejemplos de “alquenilo C₂₋₆” y “alquenilo C₂₋₄” el vinilo, el alilo y el 1-propenilo. Son ejemplos de “alquinilo C₂₋₆” y “alquinilo C₂₋₄” el etinilo, el 1-propinilo y el 2-propinilo. Son ejemplos de “N-(alquilo C₁₋₆) sulfamoilo” y “N-(alquilo C₁₋₄) sulfamoilo” el N-(metil)sulfamoilo y el N-(etil)sulfamoilo. Son ejemplos de “N-(alquilo C₁₋₆)₂ sulfamoilo” y “N-(alquilo C₁₋₄)₂ sulfamoilo” el N,N-(dimetil)sulfamoilo y el N-(etil)-N-(etilo) sulfamoilo. Son ejemplos de “N-(alquilo C₁₋₆) carbamoilo” y “N-(alquilo C₁₋₄) carbamoilo” el metilaminocarbonilo y el etilaminocarbonilo. Son ejemplos de “N,N-(alquilo C₁₋₆)₂ carbamoilo” y “N,N-(alquilo C₁₋₄)₂ carbamoilo” el dimetilaminocarbonilo y el metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de “(alquilo C₁₋₄)₃ sililo” incluyen el trimetilsililo y el metildietilsililo.

Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto según la presente invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto según la presente invención suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido acético o ácido maleico. Además, una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto según la presente invención que es suficientemente ácida 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 proporcione un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietyl) amina.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que se descompone en el cuerpo humano o animal, proporcionando el compuesto de fórmula (I).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal, dando lugar al ácido o al alcohol originales. Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, por ejemplo de metoximetilo, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, por ejemplo de pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, por ejemplo de 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆, por ejemplo de 1-metoxycarboniloxietilo, y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres, y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se descomponen dando lugar al grupo hidroxi original. Ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido, y fenilacetilo, alcoxycarbonilo (dando lugar a ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (dando lugar a carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados a partir de un átomo de nitrógeno de anillo a través de un grupo metileno a la posición 3- ó 4- del anillo de benzoilo.

Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida N-alquilo C₁₋₆ o N,N-di-alquilo C₁₋₆, tal como N-metil amida, N-etil amida, N-propil amida, N,N-dimetil amida, N-etil-N-metil amida o N,N-dietil amida.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden presentar centros quirales y/o centros de isomería geométrica (isómeros E y Z), y se debe entender que la invención comprende todos estos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos, que poseen actividad inhibidora del IBAT.

La presente invención se refiere a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) que presentan actividad inhibidora del IBAT.

ES 2 337 559 T3

Se debe asimismo apreciar que determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en las formas solvatada así como no solvatada, tal como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe asimismo apreciar que la presente invención comprende todas estas formas solvatadas que presentan actividad inhibidora del IBAT.

5 A continuación se indican valores particulares. Dichos valores se pueden utilizar donde resulte apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas anterior o posteriormente.

R¹ y R² son alquilo C₁₋₄.

10 R¹ y R² son butilo.

Uno de entre R¹ y R² es etilo y el otro es butilo.

Uno de entre R¹ y R² es etilo y el otro es butilo o ambos R¹ y R² son butilo.

15 V es 0 ó 1.

V es 0.

20 R^z es alquilo C₁₋₄.

R^y es hidrógeno.

R^y es hidrógeno o hidroxilo.

25 R³ y R⁶ son hidrógeno.

R⁴ es metiltio.

R⁴ es hidrógeno.

30 R⁴ es hidrógeno, halo o (alquilo C₁₋₄)S(O)_a, donde a es 0.

R⁴ es hidrógeno, bromo o metiltio.

35 R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (como se ha representado anteriormente) en el que:

X es -O-;

n es 1;

40 R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

45 m es 0; y

R¹¹ es carboxi.

50 R⁵ es N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi.

R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (como se ha representado anteriormente); en el que

X es -O-;

55 el anillo A es arilo; donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁷;

R⁷ es hidrógeno;

60 R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

R¹¹ es carboxi; o R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) (como se ha representado anteriormente); en el que:

65 R¹² es hidrógeno;

ES 2 337 559 T3

R¹³ es hidrógeno;

R¹⁵ es carboxi o sulfo;

p es 1 ó 2;

q es 0;

r es 0;

m es 0;

n es 1; y

R¹⁷ es hidroxí.

R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (como se ha representado anteriormente); en el que

X es -O-;

el anillo A es fenilo o 4-hidroxifenilo;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

R¹¹ es carboxi; o R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) (como se ha representado anteriormente); en el que:

R¹² es hidrógeno;

R¹³ es hidrógeno;

R¹⁵ es carboxi o sulfo;

p es 1 ó 2;

q es 0;

r es 0;

m es 0; y

n es 1;

R⁵ es N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi; N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi; o N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi.

Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente), en el que

R¹ y R² son alquilo C₁₋₄;

v es 0;

R^y es hidrógeno o hidroxí;

R³ y R⁶ son hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄S(O)_a, donde a es 0;

R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (como se ha representado anteriormente); en el que

X es -O-;

el anillo A es arilo; donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁷;

ES 2 337 559 T3

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

R¹¹ es carboxi; o R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) (como se ha representado anteriormente); en el que:

R¹² es hidrógeno;

R¹³ es hidrógeno;

R¹⁵ es carboxi o sulfo;

p es 1 ó 2;

q es 0;

r es 0;

m es 0;

n es 1; y

R¹⁷ es hidrox;

en el que "arilo" es un anillo de carbono mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos; o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente), en el que

uno de entre R¹ y R² es etilo y el otro es butilo;

v es 0;

R^v es hidrógeno o hidrox;

R³ y R⁶ son hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, bromo o metilo;

R⁵ es N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi; N-((R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi; o N-((R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi;

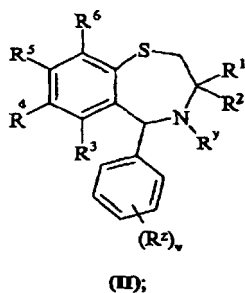
o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los ejemplos o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

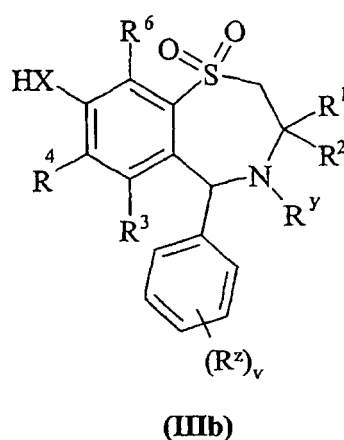
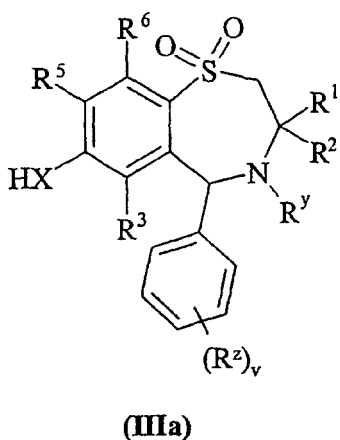
Los aspectos preferidos de la presente invención son los que se refieren al compuesto de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho procedimiento (en el que los grupos variables son, a menos que se indique lo contrario, tal como se definen en la fórmula (I)):

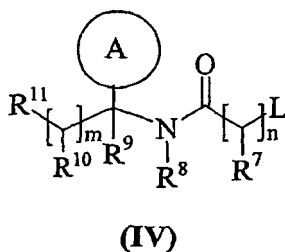
Procedimiento 1): oxidación de una benzotiazepina de fórmula (II):



Procedimiento 2): para compuestos de fórmula (I), donde X es -O-, -NR^a o -S-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):

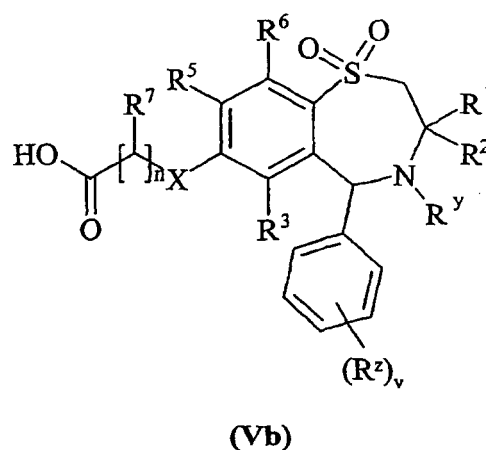
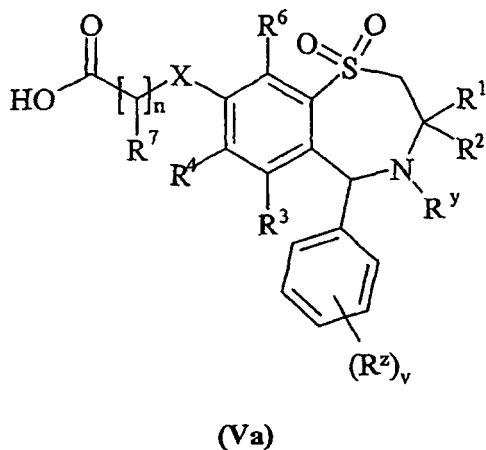


con un compuesto de fórmula (IV):

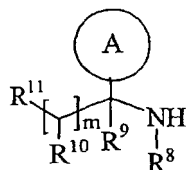


en la que L es un grupo desplazable;

Procedimiento 3): hacer reaccionar un ácido de fórmula (Va) o (Vb):

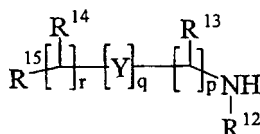


o un derivado activado del mismo con una amina de fórmula (VI):



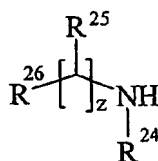
(VI);

Procedimiento 4): para compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹¹ es carboxi con una amina de fórmula (VII):



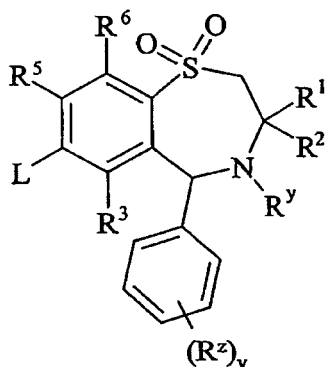
(VII)

Procedimiento 5): para compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) y R¹⁵ es un grupo de fórmula (IC), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹⁵ es carboxi con una amina de fórmula (VIII):

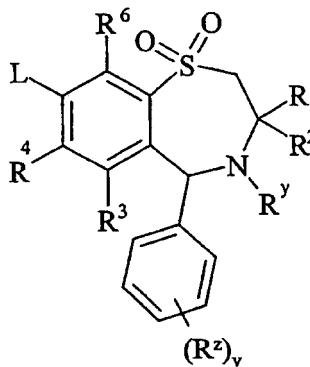


(VIII)

Procedimiento 6) para compuestos de fórmula (I), en la que uno de entre R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de entre alquilitio C_{1-6} opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb):



(IXa)



(IXb)

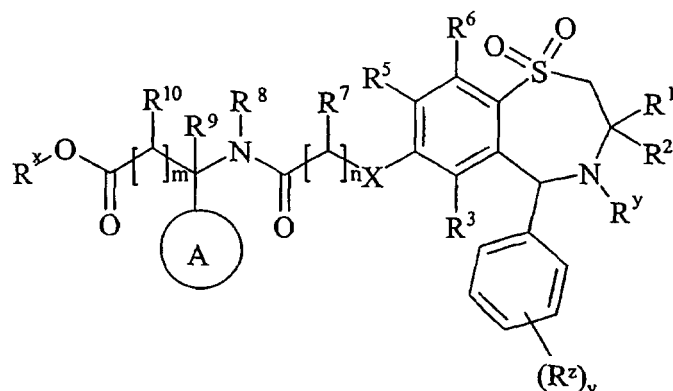
en la que L es un grupo desplazable; con un tiol de fórmula (X):



(X)

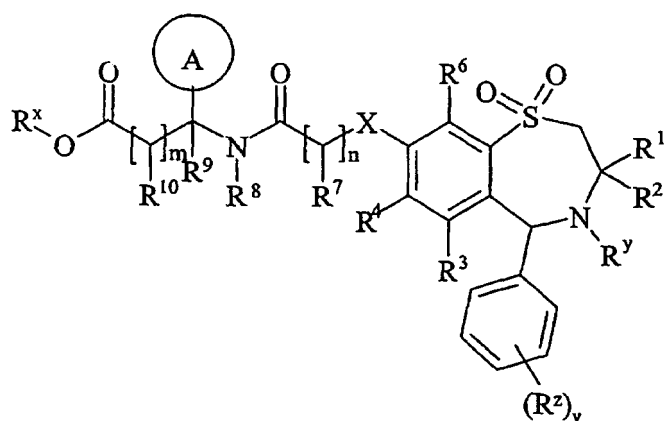
en la que R^m es alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ;

Procedimiento 7): para compuestos de fórmula (I), en la que donde R^{11} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (XIa):



(XIa)

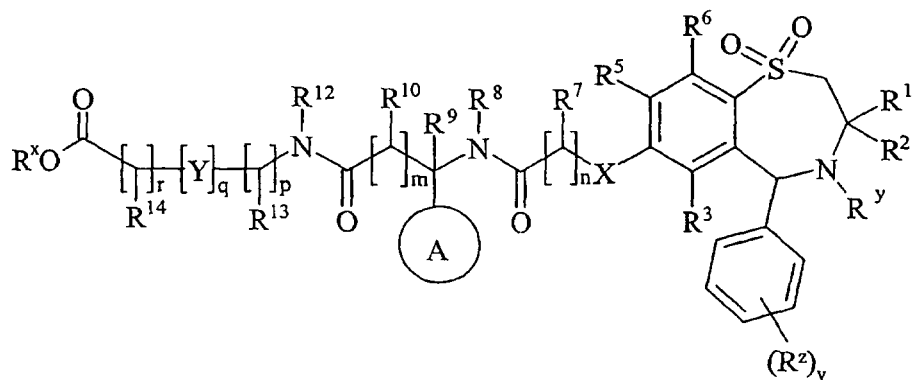
o (XIb):



(XIb)

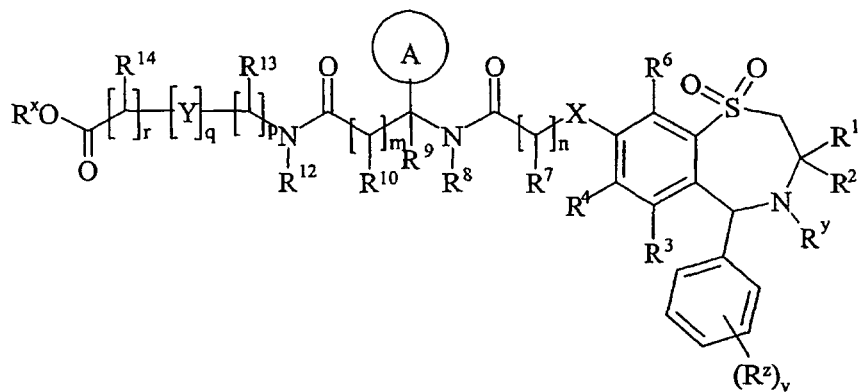
en la que R^x forma un éster junto con el grupo $-OC(O)-$ al que está enlazado;

Procedimiento 8): para compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} es un grupo de fórmula (IB) y R^{15} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (XIIa):



(XIIa)

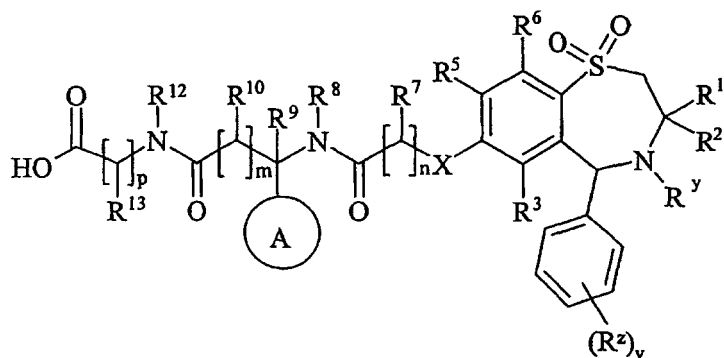
o (XIIb):



(XIIb)

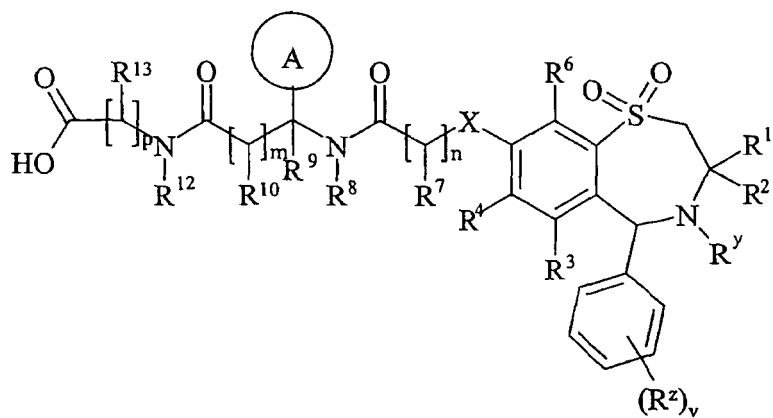
en la que R^x forma un éster junto con el grupo -OC(O)- al que está enlazado;

Procedimiento 9): para compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) e Y es -N(R^x)C(O)-; hacer reaccionar un ácido de fórmula (XIIIa):



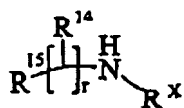
(XIIIa)

o (XIIIb):



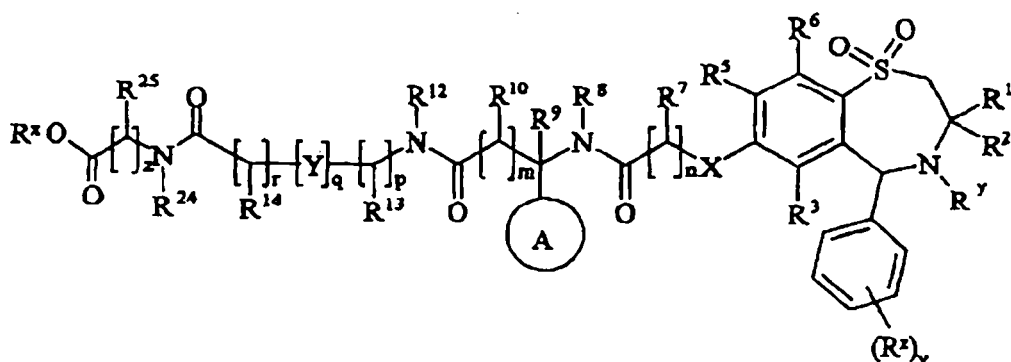
(XIIIb)

o un derivado activado del mismo con una amina de fórmula (XIV):



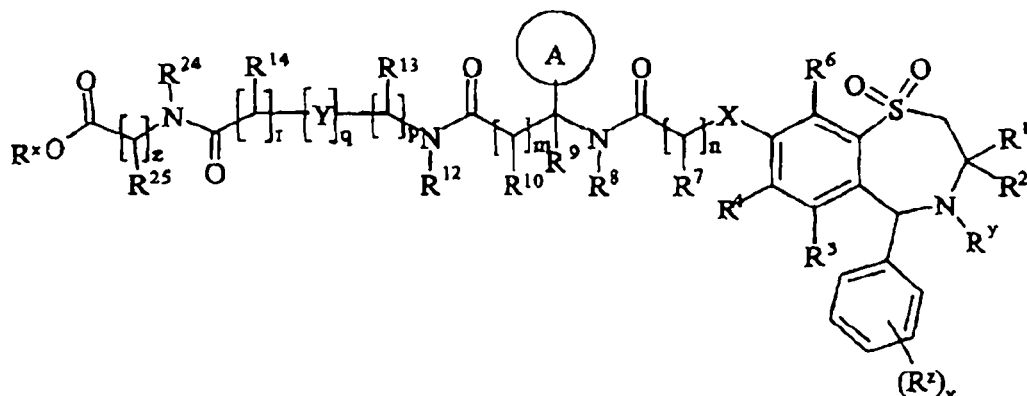
(XIV)

o Procedimiento 10); para compuestos de fórmula (I), donde R^{11} es un grupo de fórmula (IB), R^{15} es un grupo de fórmula (IC) y R^{26} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (XVa):



(XVa)

o (XVb):



(XVb)

en la que R^x forma un éster junto con el grupo $-\text{OC}(\text{O})-$ al que está enlazado; y a continuación, si es necesario o deseable:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) eliminar todos los grupos protectores;
- iii) formar una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

L es un grupo desplazable; valores adecuados para L son, por ejemplo, un grupo halógeno o sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metansulfonilo o toluen-4-sulfonilo.

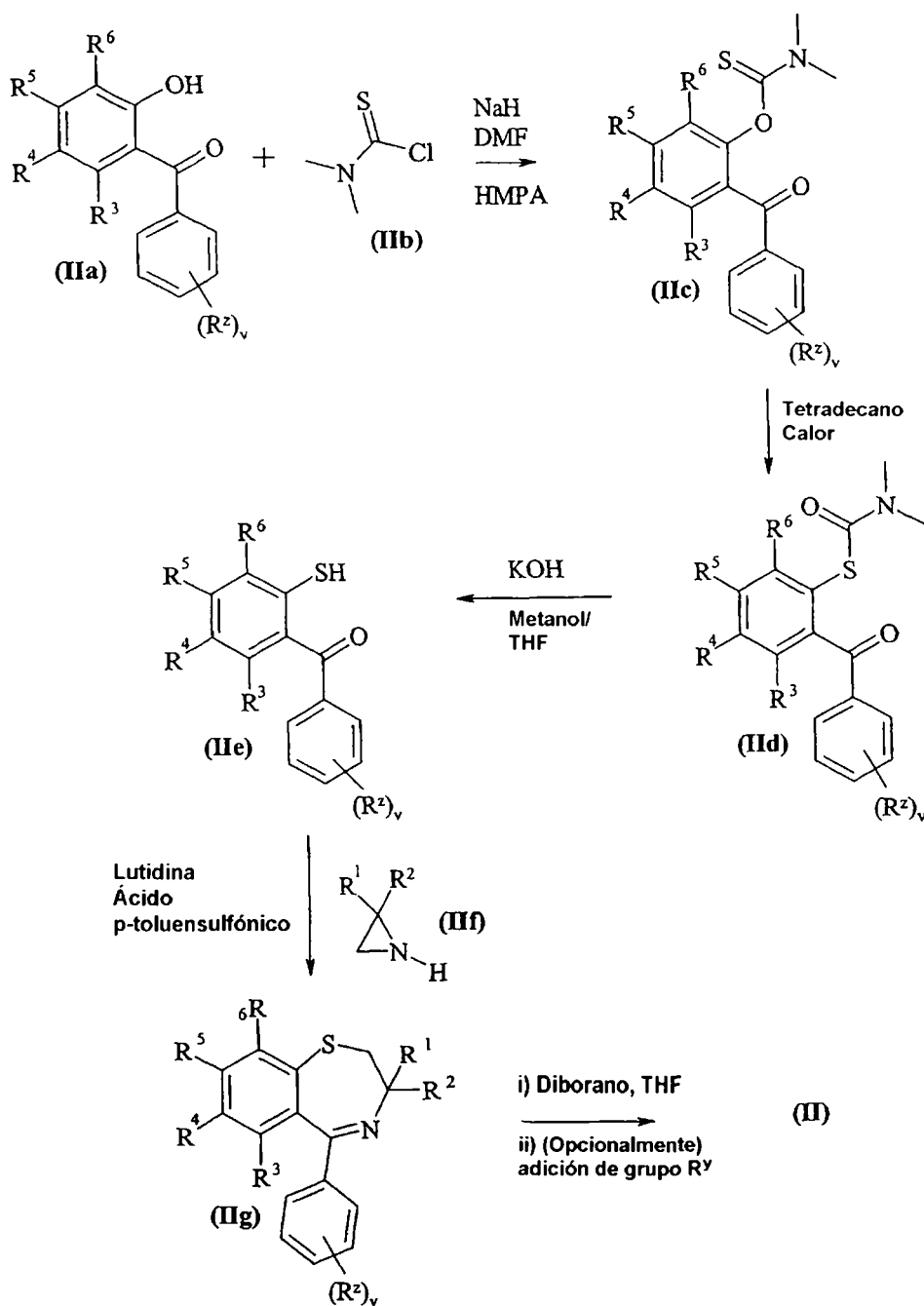
R^x forma un éster junto con el grupo $-\text{OC}(\text{O})-$ al que está enlazado. Preferentemente, R^x es metilo o etilo. Más preferentemente, R^x es metilo. En otro aspecto de la presente invención, R^x es alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-6} , preferentemente alquilo C_{1-4} o bencilo, más preferentemente t-butilo, metilo, etilo o bencilo.

Las afecciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son las siguientes.

Procedimiento 1): Benzotiazepinas de fórmula (II) se pueden oxidar en afecciones estándares de oxidación de azufre; por ejemplo, utilizando peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético a una temperatura comprendida dentro del intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura ambiente o a una temperatura próxima a la misma.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según el esquema I:

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (IIa), (IIb) y (IIf) son compuestos comercializados, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

Procedimiento 2): Los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (IV) en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como una base de Hunig, en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida dentro del intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo o una temperatura próxima.

Los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb) se pueden preparar de modo similar a los compuestos de fórmula (II), pero siendo R⁴ o R⁵ -OH, -NH(R^a) o -SH (opcionalmente para -SO- y -SO₂- seguido de la etapa de oxidación del procedimiento 1). Los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb), en los que X es -O- o -S-, también se pueden preparar mediante los procedimientos dados a conocer en el documento WO 9605188.

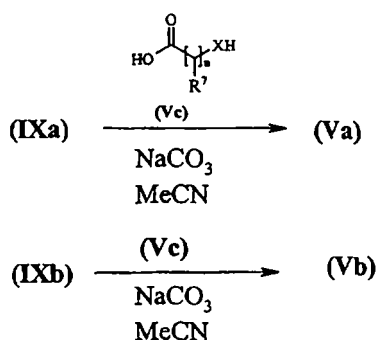
Los compuestos de fórmula (IV) son compuestos comercializados, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

Procedimiento 3) y Procedimiento 4) y Procedimiento 5) y Procedimiento 9): los ácidos y aminos pueden acoplarse en presencia de un reactivo adecuado de acoplamiento. Se pueden utilizar reactivos estándar de acoplamiento peptídico conocidos en la técnica como reactivos adecuados de acoplamiento, o por ejemplo carbonildiimidazola y diciclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, piridina o 2,6-di-alkil-piridinas tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-tert-butilpiridina. Los disolventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura comprendida dentro del intervalo de -40 a 40°C.

Los derivados ácidos activados adecuados incluyen haluros ácidos, por ejemplo cloruros ácidos, y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminos es bien conocida en la técnica; por ejemplo, se pueden hacer reaccionar en presencia de una base, tal como las descritas anteriormente, y en un disolvente adecuado, tal como los descritos anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura comprendida dentro del intervalo de -40 a 40°C.

Los compuestos de fórmula (Va) o (Vb) en los que X=-O-, -NR^a, -S- se pueden preparar según el esquema 2:

Esquema 2

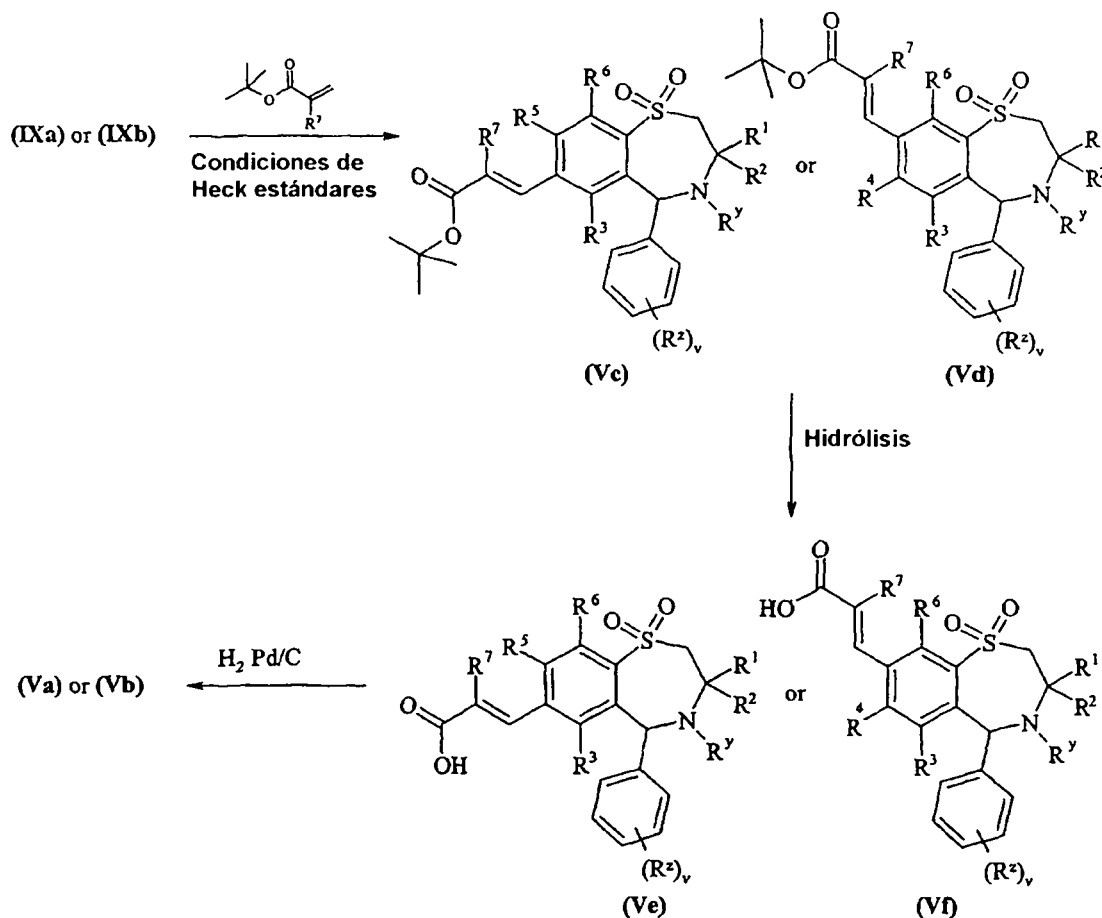


En el que L en (IXa) y (IXb) es un grupo desplazable, por ejemplo bromo, cloro, fluoro, mesilo o tosilo, y en el que X es -O-, -S-, NR^a (opcionalmente para -SO- y -SO₂- seguido de la etapa de oxidación del Procedimiento 1).

Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) en los que X es -SO- o -SO₂- se pueden preparar oxidando los compuestos resultantes de fórmula (Va) y (Vb) del esquema 2, donde X es -S-.

Los compuestos de fórmula (Va) o (Vb) en los que X es $-\text{CH}_2-$ y n es 1 se pueden preparar según el esquema 3.

Esquema 3



El experto en la materia comprenderá que el esquema de reacción anterior se puede modificar a efectos de preparar compuestos de fórmula (Va) o (Vb) en los que n es 2 ó 3.

Los compuestos de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) se pueden preparar mediante modificaciones conocidas por la persona experta en la materia de los procedimientos descritos en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (Vc), (VI), (VII), (VIII) y (XIV) son compuestos comercializados, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

Procedimiento 6): Los compuestos de fórmula (IXa) o (IXb) se pueden hacer reaccionar con tioles de fórmula (X) en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como una base de Hunig, en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF o THF, a una temperatura comprendida dentro del intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (IXa) y (IXb) se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero siendo L uno de entre R⁴ y R⁵.

Los compuestos de fórmula (X) son compuestos comercializados, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

Procedimiento 7) y Procedimiento 8) y Procedimiento 10): Los ésteres de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) y (XVb) se pueden desproteger en afecciones estándares, tales como las descritas a continuación, por ejemplo se pueden desproteger con hidróxido de sodio en metanol a temperatura ambiente.

Los ésteres de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) y (XVb) se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero donde R¹¹ o R¹⁵ o R²⁶ son un éster.

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes de anillo de los compuestos según la presente invención se pueden introducir mediante reacciones estándares de sustitución aromática o se pueden generar mediante modificaciones convencionales de grupo funcional, ya sea antes o inmediatamente después de los procedimientos mencionados anteriormente, y por ello se incluyen en el aspecto de procedimiento de la presente invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, la reducción de sustituyentes, la alquilación de sustituyentes y la oxidación de sustituyentes. Los reactivos y afecciones de reacción para dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en afecciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en afecciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino, por ejemplo, por hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio a alquilsulfonilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que, en algunas de las reacciones mencionadas en la presente memoria, puede resultar necesario/deseable proteger los grupos sensibles de los compuestos. Los expertos en la materia apreciarán los casos en los que dicha protección es necesaria o deseable, así como los métodos adecuados de protección. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (a título ilustrativo, véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999). Así, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente memoria.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo, tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las afecciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente según el grupo protector seleccionado. Así, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo, se pueden eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo, tal como un grupo t-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxí es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo, tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las afecciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente según el grupo protector seleccionado. Así, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo, o un grupo aroilo, se pueden eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo metilo, que se pueden eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base, tal como hidróxido de sodio, o, por ejemplo, un grupo t-butilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, o, por ejemplo, un grupo bencilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención presentan actividad inhibidora del IBAT. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, utilizando un ensayo *in vitro* para estudiar el efecto en la absorción de ácido biliar en células transfectadas con IBAT (Smith L, Price-Jones M. J., Hugnes K. T. y Jones N. R. A.; *J Biomolecular Screening*, 3, 227-230), o *in vivo*, estudiando el efecto sobre la absorción de ácido biliar con radiomarcado en ratones/ratas (Lewis M. C., Brieaddy L. E. y Root C., J., *J Lip Res* 1995, 36, 1098-1105).

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido en la presente memoria, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición se puede presentar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo en forma de comprimido o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como pomada o crema, o para administración rectal en forma de supositorio.

En general, las composiciones anteriores se pueden preparar de modo convencional utilizando excipientes convencionales.

Normalmente, el compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, se administran a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria comprendida dentro del intervalo 5-5.000 mg por metro cuadrado de superficie corporal del animal, es decir aproximadamente 0,02-100 mg/kg, preferentemente 0,02-50 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, contendrán habitualmente, por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo. Preferentemente, se administra una dosis diaria comprendida dentro del intervalo 1-50 mg/kg, particularmente 0,1-10 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente en función del huésped tratado, de la vía de administración particular y de la gravedad de la patología tratada. Correspondientemente, la dosificación óptima puede ser determinada por el facultativo que trate a un paciente particular.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, para su utilización en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Se ha descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son eficaces inhibidores del IBAT, y presentan así valor en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas.

Así, según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, para su utilización como medicamento.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en la generación de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en la generación de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En la presente memoria, las expresiones “generación de un efecto inhibidor del IBAT” o “generar un efecto inhibidor del IBAT” se refieren particularmente al tratamiento de afecciones hiperlipidémicas. En otro aspecto, las expresiones “generación de un efecto inhibidor del IBAT” o “generar un efecto inhibidor del IBAT” se refieren al tratamiento de afecciones y trastornos dislipidémicos, tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL elevado), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL elevado), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo). En otro aspecto, las expresiones “generación de un efecto inhibidor del IBAT” o “generar un efecto inhibidor del IBAT” se refieren al tratamiento de diferentes afecciones clínicas, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, afecciones hipertrombóticas, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, enfermedades cardíacas coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de los tejidos cardiovasculares, tales como arterias y venas del corazón, válvulas, vasculatura, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías grasas vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, espesamiento intimal, dilución del medio, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, ictus cerebral y accidentes isquémicos transitorios. En otro aspecto, las expresiones “generación de un efecto inhibidor del IBAT” o “generar un efecto inhibidor del IBAT” se refieren al tratamiento de aterosclerosis, enfermedades cardíacas coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, ictus cerebral y accidentes isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

Según otra característica de este aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para generar un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otra característica de este aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende

la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El tamaño de la dosis necesaria para el tratamiento terapéutico o profiláctico variará necesariamente en función del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad tratada. Se prevé una dosis unitaria comprendida dentro del intervalo, por ejemplo, de 0,1-50 mg/kg, preferentemente de 0,1-10 mg/kg.

La actividad inhibidora del IBAT definido anteriormente se puede aplicar como terapia individual, o puede incluir, además de un compuesto según la presente invención, otra u otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto se puede alcanzar mediante una administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de dicho tratamiento. Según este aspecto de la presente invención, se da a conocer un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, y una sustancia inhibidora del IBAT adicional, tal como se ha definido anteriormente, y un agente hipolipidémico adicional para el tratamiento conjunto de la hiperlipidemia.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar junto con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los inhibidores adecuados de la HMG Co-A reductasa, y sales, solvatos, solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son estatinas, bien conocidas en la técnica. Son estatinas particulares 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](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de las mismas. Una estatina particular es atorvastatina, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Una estatina más particular es la sal de calcio de la atorvastatina. Otra estatina particular es ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una estatina más particular es la sal de calcio de la rosuvastatina.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar junto con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un enlazante de ácido biliar, evitándose de este modo el posible riesgo de exceso de ácidos biliares en el colon causado por la inhibición del sistema de transporte del ácido biliar en el íleon. Un exceso de ácidos biliares en los contenidos viscerales puede provocar diarrea. Así, la presente invención también da a conocer un tratamiento de un posible efecto secundario, tal como la diarrea, en los pacientes durante la terapia que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por su acción, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hará disminuir el colesterol endógeno disponible para la síntesis de ácido biliar y tendrá un efecto aditivo junto con el compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la disminución del nivel de lípidos.

Son enlazantes adecuados de ácido biliar para dicha terapia de combinación las resinas, tal como colestiramina y colestipol. Una ventaja consiste en que la dosis de enlazante de ácido biliar se puede mantener inferior a la dosis terapéutica para el tratamiento de la colesterolemia en un tratamiento individual, que comprende únicamente un enlazante de ácido biliar. Mediante una dosis baja de enlazante de ácido biliar, los posibles efectos secundarios provocados por una baja tolerancia del paciente a la dosis terapéutica también pueden ser evitados.

En consecuencia, en otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para generar un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un método para generar un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con un enlazante de ácido biliar.

En consecuencia, en otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para generar un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con un enlazante de ácido biliar.

En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un método para tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un método para tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con un enlazante de ácido biliar.

En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un método para tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con un enlazante de ácido biliar.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un enlazante de ácido biliar, en una segunda forma de dosificación; y
- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

ES 2 337 559 T3

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un enlazante de ácido biliar, en una tercera forma de dosificación; y
- d) un recipiente para contener dichas primera, segunda y tercera formas de dosificación.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un enlazante de ácido biliar, en una segunda forma de dosificación; y
- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un enlazante de ácido biliar, en una tercera forma de dosificación; y
- d) un recipiente para contener dichas primera, segunda y tercera formas de dosificación.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su utilización en la generación de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar, en la preparación de un medicamento para su utilización en la generación de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar, en la preparación de un medicamento para su utilización en la generación de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar, en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un enlazante de ácido biliar, en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento terapéutico.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un enlazante de ácido biliar, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento terapéutico.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de enlazante de ácido biliar, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento terapéutico.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de uno o más de los agentes siguientes, seleccionados de entre:

- un inhibidor de la CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol), por ejemplo a las que se hace referencia y son descritos en el documento WO 00/38725, página 7, línea 22 - página 10, línea 17, que se incorporan a la presente memoria como referencia;
- un antagonista de absorción de colesterol, por ejemplo azetidinonas tales como SCH 58235 y las descritas en la patente US nº 5.767.115, que se incorporan a la presente memoria como referencia;
- un inhibidor de la MTP (proteína de transferencia microsómica), por ejemplo los descritos en Science, 282, 751-54, 1998, que se incorporan a la presente memoria como referencia;
- un derivado del ácido fibríco; por ejemplo clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato;
- un derivado del ácido nicotínico, por ejemplo ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;
- un compuesto de fitosterol, por ejemplo estanoles;
- probucol;
- un compuesto antiobesidad, por ejemplo orlistat (EP 129.748) y sibutramina (GB 2.184.122 y patente US nº 4.929.629);

- un compuesto antihipertensión, por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un bloqueante adrenérgico, un bloqueante alfa adrenérgico, un bloqueante beta adrenérgico, un bloqueante mixto alfa/beta adrenérgico, un estimulante adrenérgico, un bloqueante del canal de calcio, un diurético o un vasodilatador,

- insulina;

- sulfonilureas, incluyendo glibenclamida, tolbutamida;

- metformina; y/o

- acarbosa;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento terapéutico.

Los inhibidores particulares de ACE, o sales, solvatos, solvato de dichas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo metabolitos activos, que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de fórmula (I) comprenden de manera limitativa, los compuestos siguientes: alacepril, alatriopril, altiopril de calcio, ancovenina; benazepril, hidrocloreuro de benazepril, benazeprilato, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutamina, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilato, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilato, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril de sodio, fosinopril, fosinopril de sodio, fosinoprilato, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilato, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilato, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilato, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloreuro de quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, hidrocloreuro de espirapril, espiraprilato, espiopril, hidrocloreuro de espiopril, temocapril, hidrocloreuro de temocapril, teprotido, trandolapril, trandolaprilato, utibapril, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril y zofenoprilato. Los inhibidores de ACE preferidos para su utilización en la presente invención son ramipril, ramiprilato, lisinopril, enalapril y enalaprilato. Los inhibidores de ACE más preferidos para su utilización en la presente invención son ramipril y ramiprilato.

Los antagonistas de angiotensina II preferentes, y sales, solvatos, solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su utilización en combinación con un compuesto de fórmula (I) comprenden de manera no limitativa, los compuestos: candesartán, candesartán cilexetilo, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán. Los antagonistas de angiotensina II o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización en la presente invención particularmente preferidos son el candesartán y el candesartán cilexetilo.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar junto con un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los agonistas del PPAR alfa y/o gamma adecuados, así como las sales, solvatos, solvatos de dichas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son bien conocidos en la técnica. Los mismos incluyen los compuestos descritos en 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 Opinión on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente indicadas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527, que se incorporan a la presente memoria como referencia. Particularmente, un agonista del 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, NN622/Ragaglitazar, BMS 298585 y GW 2433. Particularmente, un agonista del PPAR alfa y/o gamma se refiere a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metansulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un método para generar un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un método para tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 337 559 T3

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su utilización en la generación de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento terapéutico.

Además de su utilización en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también resultan útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores del IBAT en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Muchos de los productos intermedios descritos en el presente documento son novedosos y, en consecuencia, se dan a conocer como aspecto adicional de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) y (XVb) presentan actividad inhibidora del IBAT cuando se someten a ensayo en los ensayos *in vitro* indicados anteriormente, y en consecuencia se reivindican como un aspecto adicional de la presente invención.

De este modo, en un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De este modo, según un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha descrito anteriormente, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, para su utilización en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como un humano.

De este modo, según este aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, para su utilización como medicamento.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en la generación de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según otra característica de este aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para generar un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otra característica de este aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como un humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) o (XVb), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En los anteriores aspectos adicionales de composición farmacéutica, procedimiento, método, utilización y fabricación de medicamento, también se aplican las formas de realización alternativas y preferidas de los compuestos según la presente invención descritas en la presente memoria.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se ilustra mediante los ejemplos no limitativos siguientes, en los que se pueden utilizar donde resulte apropiado las técnicas estándares conocidas por el experto en la materia y las técnicas análogas a las descritas en dichos ejemplos, y en los que, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las evaporaciones se han llevado a cabo por evaporación rotativa en vacío y los procedimientos de tratamiento final se llevaron a cabo tras la eliminación de los sólidos residuales, tales como agentes de secado, por filtración;
- (ii) todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte a temperatura ambiente, típicamente dentro del intervalo 18-25°C, con disolventes de grado HPLC en afecciones anhidridas, a menos que se indique lo contrario;
- (iii) se llevó a cabo una cromatografía de columna (por procedimiento *flash*) en silica gel 40-63 μm (Merck);
- (iv) los rendimientos se indican únicamente a modo ilustrativo, y no representan necesariamente el máximo alcanzable;
- (v) las estructuras de los productos finales de fórmula (I) se confirmaron generalmente mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (habitualmente, protónica) y técnicas de espectrografía de masas; los valores de desplazamiento químico de la resonancia magnética se midieron en CD_3OD deuterado (a menos que se indique lo contrario) en la escala delta (ppm a campo inferior con respecto al tetrametilsilano); los datos protónicos se citan a menos que se indique lo contrario; los espectros se registraron en un espectrómetro Varían Mercury-300 MHz, Varían Unity plus-400 MHz, Varían Unity plus-600 MHz o Varían Inova-500 MHz; y las multiplicidades de pico se muestran como se expone a continuación: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; tt, triple triplete; q, cuarteto; tq, triple cuarteto; m, multiplete; br, amplio; los LCMS se registraron en una columna de cromatografía líquida Waters ZMD, LC column xTerra MS C_8 (Waters), detección con un detector de espectrografía de masas HP-1100 equipado con matriz de diodos;

ES 2 337 559 T3

los espectros de masa (MS) (bucle) se registraron en un VG Platform II (Fisons Instruments) con un detector de espectrografía de masas HP-1100 equipado con matriz de diodos; a menos que se indique lo contrario, el ión de masa citado es (MH⁺);

- (vi) a menos que se especifiquen otros detalles en el texto, la cromatografía líquida de alta resolución analítica (HPLC) se lleva a cabo en Prep LC 2000 (Waters), Kromasil C₈, 7 µm, (Akzo Nobel); MeCN y agua desionizada en acetato de amonio 100 mM como fases móviles, con composición adecuada;
 - (vii) generalmente, los productos intermedios no se caracterizaron completamente y la pureza se determinó mediante análisis de cromatografía de capa fina (TLC), HPLC, infrarrojos (IR), MS o RMN.
 - (viii) cuando se secaron las soluciones, el agente de secado fue sulfato de sodio;
 - (ix) cuando se hace referencia a una columna "ISOLUTE", se hace referencia a una columna que contiene 2 g de sílice, estando contenido dicho sílice en una jeringuilla desechable de 6 ml y soportado por un disco poroso de 54 Å de tamaño de poro, obtenido a través de Internacional Sorbent Technology bajo el nombre "ISOLUTE"; "ISOLUTE" es una marca registrada;
 - (x) en adelante, o anteriormente, se pueden utilizar las siguientes abreviaciones: DCM diclorometano;
- DMF N,N-dimetilformamida;
- TFA ácido trifluoroacético;
- TBTU tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N'-tetrametiluronio;
- EtOAc acetato de etilo; y
- MeCN acetonitrilo.

Ejemplo 1

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-[N-((R)-α-carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; y 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-[N-((R)-α-carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

(+/-)-trans-1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (método 1; 13 mg, 0,03 mmol) (2R)-amino(fenil)acetato de metilo (7,5 mg, 0,037 mmol) y diisopropiletilamina (24 mg, 0,19 mmol) se disolvieron en DCM (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y a continuación se añadió TBTU (12 mg, 0,037 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El disolvente se eliminó con presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió hidróxido de sodio (2 mg). La mezcla se agitó durante 30 min y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (DCM: EtOAc: AcOH, 100:10:3), obteniéndose el compuesto del título (5,5 mg, 32%). M/z: 565,3 (MH⁺), 563,2 (M⁻).

Ejemplo 2

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-((R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; y 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-((R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

Se disolvieron una mezcla igual de 1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-((R)-α-[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-((R)-α-[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (método 2; 27 mg, 0,040 mmol) en 2 ml de DCM. Se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró con presión reducida y a continuación se purificó con HPLC preparativa utilizando un gradiente de tampón de MeCN/acetato de amonio (5/95 a 60/40) como eluyente. El MeCN se evaporó y la liofilización de la solución restante dio lugar a los productos del título con un rendimiento del 69% (16 mg). RMN (400 MHz, MeOD): 0.81 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.11-1.35 (m, 4H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 3.34 (ABq, 2H), 3.87 (ABq, 2H), 4.63-4.66 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.27-7.44 (m, 10H), 7.64-7.67 (m, 1H); m/z: 622 (M+1).

Ejemplo 3

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(N-[(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (método 5; 50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DCM (3 ml). Lutidina (0,023 ml, 0,198 mmol), TBTU (38 mg, 0,118 mmol) y (R)-α-[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina (método 4; 44 mg, 0,167 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a 1 ml y se añadió TFA (1,3 ml). La mezcla se concentró tras 1,5 h y el residuo se purificó utilizando HPLC preparativa. Se utilizó un gradiente del 40% al 60% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M como eluyente. La liofilización proporcionó un rendimiento de 39 mg (57%). RMN (400 MHz) 0.75 (t, 3H), 0.95 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.75-1.9 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.35 (dd, 2H), 3.85 (dd, 2H), 4.7-4.8 (m, 2H), 5.6 (s, 1H), 6.0 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.25-7.5 (m, 10H), 7.6 (d, 1H); m/z: 700 (M) y 702 (M+2)⁺.

Ejemplo 4

3,5-trans-1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(S)-5-fenil-7-bromo-8-(N-[(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina 3,5-trans-1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(R)-5-fenil-7-bromo-8-(N-[(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(N-[(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (ejemplo 3; 14 mg, 0,02 mmol) se disolvió en 2 ml de DCM. Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (5,5 mg, 0,022 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Los diastereómeros del compuesto del título se separaron utilizando HPLC preparativa en una columna C8. Se utilizó un gradiente del 30% al 60% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M como eluyente. Los dos compuestos se liofilizaron y el primer diastereómero en eluir se obtuvo en una cantidad de 5,4 mg, y el segundo de 4,9 mg. M/z: 716 (M) y 718 (M+2)⁺. RMN (400 MHz) (diastereómero 1) 0.86 (t, 3H), 0.95 (t, 3H), 1.1-1.4 (m, 3H), 1.4-1.55 (m, 2H), 1.68-1.8 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.4 (dd, 2H), 3.88 (Abq, 2H), 4.76 (Abq, 2H), 5.6 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 10H), 7.56 (s, 1H). RMN (diastereómero 2) (400 MHz) 0.87 (t, 3H), 0.95 (t, 3H), 1.1-1.4 (m, 3H), 1.4-1.55 (m, 2H), 1.68-1.8 (m, 1H), 2.0-2.22 (m, 2H), 3.4 (dd, 2H), 3.82 (Abq, 2H), 4.76 (Abq, 2H), 5.6 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 10H), 7.57 (s, 1H).

Ejemplo 5

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (método 6; 50 mg, 0,105 mmol) se disolvió en DCM (2 ml). 2,6-lutidina (0,025 ml, 0,215 mmol), TBTU (45 mg, 0,140 mmol) y (R)-α-[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina (método 4; 43 mg, 0,163 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró y el éster intermediario se purificó por cromatografía sobre sílice utilizando DCM/EtOAc (9/1) como eluyente. El disolvente se evaporó, obteniéndose 45 mg (60%). M/z: 724. El éster se disolvió en 3 ml de DCM y se hidrolizó por adición de TFA (1 ml). Tras 2 horas, la mezcla se concentró y purificó utilizando HPLC preparativa. Se utilizó un gradiente del 40% al 60% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M como eluyente. La liofilización dio un rendimiento de 33 mg (80%). RMN (400 MHz): 0.75-0.85 (m, 3H), 0.85-0.95 (m, 3H), 1.1-1.65 (m, 6H), 1.75-1.9 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.1-3.55 (m, 2H), 3.85 (ABq, 2H), 4.6-4.8 (m, 2H), 5.6 (s, 1H), 5.98-6.03 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.25-7.56 (m, 11H); m/z: 668.

Ejemplo 6

Sal de amonio de 3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (método 6; 33 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (3 ml). Se añadieron sucesivamente ácido 2-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenilo)etanoil] amino]etansulfónico (método 8; 23 mg, 0,084 mmol), N-metilmorfolina (0,025 ml, 0,227 mmol) y TBTU (27 mg, 0,084 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa. Se utilizó un gradiente del 40% al 70% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M como eluyente. La liofilización dio lugar a 42 mg (80%) de la sal de amonio. RMN (400 MHz): 0.73-0.85 (m, 3H), 0.85-0.98 (m, 3H), 1.1-1.7 (m, 6H), 1.75-1.9 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.15-2.4 (m, 1H), 2.85-3.0 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H), 3.5-3.65 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 2H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.98-6.05 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.15-7.5 (m, 8H); m/z: 734.

Ejemplo 7

Sal de dietilamina de 1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-5-(S)-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina Sal de dietilamina de 1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-5-(R)-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

La mezcla diastereomérica de 3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (ejemplo 5; 17 mg, 0,026 mmol) se separó por cromatografía quiral en una fase estacionaria quiral Chirobiotic V. Se utilizaron dos columnas (250 x 20 mm) en serie. Se utilizó una fase móvil que consistía en 80% de MeOH en agua con 0,1% de Et₃N y 0,1% de HOAc como eluyente. El primer diastereómero en eluir se recogió en una fracción de 50 ml y el disolvente se eliminó con presión reducida. Quedó Et₃N, según el análisis de RMN, y el diastereómero se purificó por cromatografía sobre 0,5 g de SiO₂ utilizando DCM/MeOH (9/1) como eluyente. El disolvente se eliminó y el producto se disolvió en agua y un poco de MeCN. La liofilización dio lugar a un sólido blanco, que se disolvió en MeOH y se filtró. Una segunda liofilización dio lugar al diastereómero en forma de sal de Et₃N en 1 mg (4%). M/z: 668. El análisis de RMN (HOAc-d₄) fue consistente con el ejemplo 5. El e. e. se determinó como 99%. El segundo diastereómero en eluir se recogió en una fracción de 200 ml y el disolvente se eliminó con presión reducida. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa en una columna C8. Se utilizó un gradiente del 35% al 50% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M como eluyente. La liofilización dio lugar al diastereómero como sal de Et₃N en 3 mg (17 mg). M/z: 668. El e. e. se determinó como 97%.

Preparación de los materiales de partida

Los materiales de partida para los ejemplos anteriores están comercializados o se preparan fácilmente mediante métodos estándares a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las reacciones siguientes se proporcionan a título ilustrativo no limitativo, de algunos de los materiales de partida utilizados en las reacciones anteriores.

Método 1

(+/-)-trans-1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (preparada según el documento WO/9605188; 83 mg, 0,22 mmol), bromoacetato de etilo (55 mg, 0,33 mmol) y carbonato de sodio (70 mg, 0,66 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentaron a la temperatura de reflujo durante 40 horas. El disolvente se eliminó con presión reducida y el producto crudo se disolvió en etanol (4 ml). Se añadió hidróxido de sodio (0,1 g) y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo se dividió entre DCM y ácido acético 2 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó con presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc: ácido fórmico, 500:1) y se obtuvieron 61 mg (64%) del compuesto del título. RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,86 (t, 3H), 0,92 (t, 3H), 1,0-1,05 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 3H), 1,6-1,75 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,37-7,5 (m, 5H), 7,64 (d, 1H).

Método 2

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; y 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

(+/-)-trans-1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (método 1; 17,5 mg, 0,041 mmol) se disolvió en DCM (3 ml). Se añadieron sucesivamente 2,6-lutidina (0,010 ml, 0,086 mmol), TBTU (16,4 mg, 0,051 mmol) y (R)- α -[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina (método 4; 16,3 mg, 0,062 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice utilizando DCM/EtOAc (8/2) como eluyente. El disolvente se evaporó y los productos del título se obtuvieron con un rendimiento del 98% (27 mg). M/z: 678 (M+1).

Método 3

(R)-N-benciloxycarbonil- α -[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina

Se disolvieron ácido (2R)-{[(benciloxi)carbonil]amino}(fenilo)acético (10 g, 35,0 mmol) e hidrocloreto de t-butilglicina (6,3 g, 37,4 mmol) en DCM (200 ml) con 2,6-lutidina (8,2 ml, 70,4 mmol). Tras agitar 5 min a 0°C, se añadió TBTU (12,4 g, 38,6 mmol) y se continuó la agitación durante 1,5 horas a 0°C y 3,75 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó mediante cromatografía flash (DCM:

ES 2 337 559 T3

EtOAc 7:1 → 5:1), obteniéndose el compuesto del título (13 g, 94%). RMN (500 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 3.84 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 6.13 (brs, 1H), 6.23 (brs, 1H), 7.30-7.44 (m, 10H).

Método 4

(R)-α-α-[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina

(R)-N-benciloxycarbonil-α-[N-(t-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina (método 3; 12,8 g, 32,2 mmol) se disolvió en EtOH (99%, 200 ml) y tolueno (50 ml). Se añadió Pd/C (10%, 0,65 g) y se llevó a cabo una hidrogenación a presión atmosférica durante 5,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y los disolventes se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título (8,4 g, 99%). RMN (600 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 3.93 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.51 (brs, 1H).

Método 5

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el método 6, empezando por (+/-)-trans-7-bromo-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin-8-ol 1,1-dióxido (WO96/05188; 81 mg, 0,18 mmol). El éster de etilo intermediario se obtuvo con un rendimiento del 94% (m/z: 538(M) y 540(M+2)). El producto se obtuvo en una cantidad de 50 mg (58%). RMN 0.75 (t, 3H), 0.95 (t, 3H), 1.2-1.45 (m, 6H), 1.75-1.9 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.35 (dd, 2H), 4.8 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.55 (s, 1H); m/z: 510 (M) y 512 (M+2)²⁺.

Método 6

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(carboximetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

El compuesto del título se preparó a partir de 3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (método 7; 153 mg, 0,36 mmol) utilizando el procedimiento descrito en el método 1. El éster de etilo intermediario se extrajo entre HCl diluido y DCM. La fase de DCM se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. M/z 506. El producto crudo se disolvió en THF/H₂O (3/1; 4 ml) y se añadió LiOH (22 mg, 0,91 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y el disolvente se eliminó con presión reducida. El producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa. Se utilizó un gradiente del 40% al 60% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M como eluyente. El MeCN se eliminó con presión reducida y la solución acuosa restante se acidificó utilizando HCl al 5% y a continuación se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se coevaporó con dietiléter. Los cristales obtenidos se filtraron y secaron. Masa: 158 mg (91%). RMN 0.75 (t, 3H), 0.9 (t, 3H), 1.1-1.7 (m, 6H), 1.7-1.9 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.3 (dd, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H); m/z: 478.

Método 7

3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

(+/-)-trans-7-bromo-3-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido (preparado según el documento WO 96/05188; 300 mg, 0,64 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF bajo atmósfera (g) de N₂. Se añadió tiometilato de sodio (150 mg, 2,14 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 2 h. El disolvente se eliminó con presión reducida y el residuo se extrajo entre HCl al 5% y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa. Se utilizó un gradiente del 40% al 100% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M como eluyente. La liofilización dio un rendimiento de 153 mg, 57%. M/z: 420.

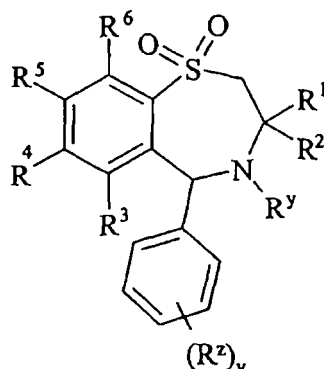
Método 8

Ácido 2-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenilo)etanoil]amino]etansulfónico

N-Boc-(D)-4-hidroxifenilglicina (1,00 g, 3,21 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se añadió taurina de tetrabutilamonio (2,36 g, 6,42 mmol) junto con DMF adicional (5 ml). La suspensión resultante se enfrió sobre hielo y se añadió TBTU (1,24 g, 3,85 mmol). El baño de hielo se retiró tras 30 min y la mezcla se agitó durante 2 horas antes de filtrarse y concentrarse. Se añadió TFA en DCM (20%, 20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió etanol (20 ml) y los disolventes se evaporaron. El producto crudo se llevó a reflujo en etanol (100 ml) durante 1 hora. La filtración dio lugar al compuesto del título puro en forma de sólido blanco, 626 mg (71%). RMN (DMSO-d₆): 2.4-2.6 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 8.22 (t, 1H), 8.4 (brs, 3H), 9.7 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

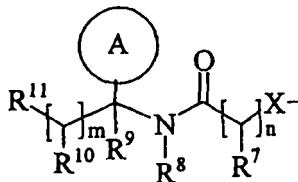
uno de entre R¹ y R² se seleccionan de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆, y el otro se selecciona de entre alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆;

R^y se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ y alcanoiloxi C₁₋₆;

R^z se selecciona de entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquilo C₁₋₆)amino, N,N-(alquilo C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquilo C₁₋₆)₂carbamoilo, (alquilo C₁₋₆)S(O)_a, en el que a es 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquilo C₁₋₆)sulfamoilo y N,N-(alquilo C₁₋₆)₂sulfamoilo;

v es 0-5;

uno de entre R⁴ y R⁵ es un grupo de fórmula (IA):



(IA)

R³ y R⁶, y el otro de entre R⁴ y R⁵, se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N,N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, (alquilo C₁₋₄)S(O)_a, en el que a es 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo; en la que R³ y R⁶ y el otro de entre R⁴ y R⁵ pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R¹⁶;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; en el que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y b es 0-2;

el anillo A es arilo o heteroarilo; en el que el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R¹⁷;

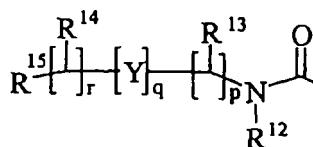
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo o heterociclilo; en la que R⁷ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R¹⁸;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo o heterociclilo; en la que R¹⁰ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R¹⁹;

R¹¹ 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), en el que R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁₋₆; o R¹¹ es un grupo de fórmula (IB):



(IB)

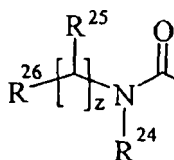
en la que

Y es -N(R^x)-, -N(R^x)C(O)-, -O-, y -S(O)_a-; en el que a es 0-2 y R^x es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; en la que R¹³ y R¹⁴ pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R²⁰;

R¹⁵ 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), en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁₋₆; o R¹⁵ es un grupo de fórmula (IC):



(IC)

en la que

R²⁴ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R²⁵ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo, heterociclilo o R₂₇; en el que dicho alquilo C₁₋₄, carbociclilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre R²⁸;

R²⁶ se selecciona de entre carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, tetrazolilo, -P(O)(OR^g)(OR^h), -P(O)(OH)(OR^g), -P(O)(OH)(R^g) o -P(O)(OR^g)(R^h), en el que R^g y R^h se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁₋₆;

p es 1-3; en la que los valores de R¹³ pueden ser idénticos o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; en la que los valores de R¹⁴ pueden ser idénticos o diferentes;

m es 0-2; en la que los valores de R¹⁰ pueden ser idénticos o diferentes;

n es 1-3; en la que los valores de R⁷ pueden ser idénticos o diferentes;

z es 0-3; en la que los valores de R²⁵ pueden ser idénticos o diferentes;

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N,N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, (alquilo C₁₋₄)S(O)_a, en el que a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo; en la que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R²¹;

R¹⁹, R²⁰, R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente de entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N,N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, (alquilo C₁₋₄)S(O)_a, en el que a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, (alquilo C₁₋₄)₃sililo,

fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de entre alquilo C_{1-6} ; en la que R^{19} y R^{20} pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos en el carbono por uno o más R^{22} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de entre 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, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo; en la que

“heteroarilo” es un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado;

“arilo” es un anillo de carbono mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos;

un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los que por lo menos un átomo se selecciona de entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede ser carbono o nitrógeno enlazado, en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar opcionalmente sustituido por un $-C(O)-$, o un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar los óxidos de S; y

un “carbociclilo” es un anillo de carbono mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar opcionalmente sustituido por $-C(O)-$;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que uno de entre R^1 y R^2 es etilo y el otro es butilo, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^v es hidrógeno o hidroxilo o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que v es 0, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 y R^6 son hidrógeno, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R^4 es hidrógeno, halo o (alquilo C_{1-4}) $S(O)_a$, en el que a es 0, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^5 es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa en la reivindicación 1); en la que

X es $-O-$;

el anillo A es fenilo o 4-hidroxifenilo;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

R^{11} es carboxi; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB) (como se ha representado anteriormente); en la que:

R^{12} es hidrógeno;

R^{13} es hidrógeno;

R^{15} es carboxi o sulfo;

p es 1 ó 2;

q es 0;

r es 0;

ES 2 337 559 T3

m es 0; y

n es 1;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

8. Compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente) en la que:

R¹ y R² son alquilo C₁₋₄;

v es 0;

R^y es hidrógeno o hidroxilo;

R³ y R⁶ son hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, halo o (alquilo C₁₋₄)S(O)_a, en el que a es 0;

R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (como se ha representado anteriormente); en la que

X es -O-;

el anillo A es arilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R¹⁷;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

R¹¹ es carboxi; o R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) (como se ha representado anteriormente); en la que:

R¹² es hidrógeno;

R¹³ es hidrógeno;

R¹⁵ es carboxi o sulfo;

p es 1 ó 2;

q es 0;

r es 0;

m es 0;

n es 1; y

R¹⁷ es hidroxilo;

en el que “arilo” es un anillo de carbono mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos; o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre:

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-[N-((R)-α-carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-[N-((R)-α-carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-{(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-{(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

ES 2 337 559 T3

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil) carbamoil] bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(S)-5-fenil-7-bromo-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil) carbamoil] bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(R)-5-fenil-7-bromo-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil) carbamoil] bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil) carbamoil] bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

sal de amonio de 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil) carbamoil]-4-hidroxi bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

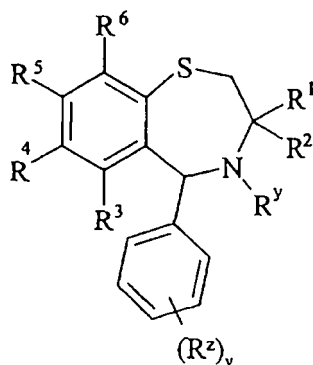
sal de dietilamina de 1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-5-(S)-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil) carbamoil] bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; y

sal de dietilamina de 1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-5-(R)-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil) carbamoil] bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

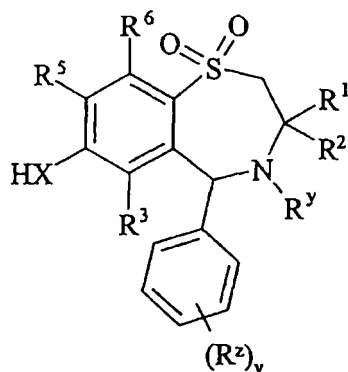
10. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo dicho procedimiento:

Procedimiento 1): oxidar una benzotiazepina de fórmula (II):

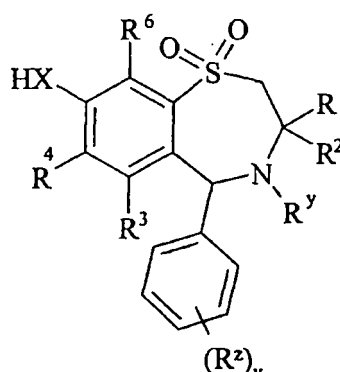


(II);

Procedimiento 2): para los compuestos de fórmula (I), en la que X es -O-, -NR^a o -S-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):

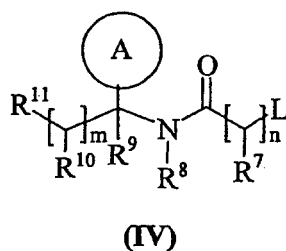


(IIIa)



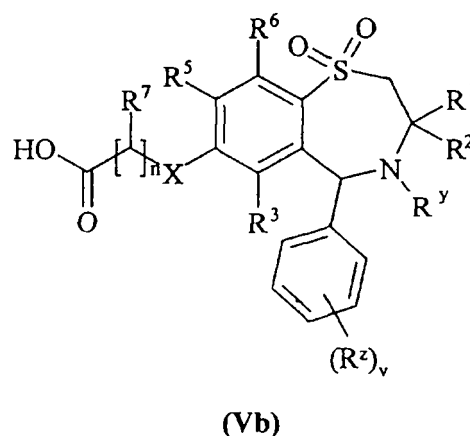
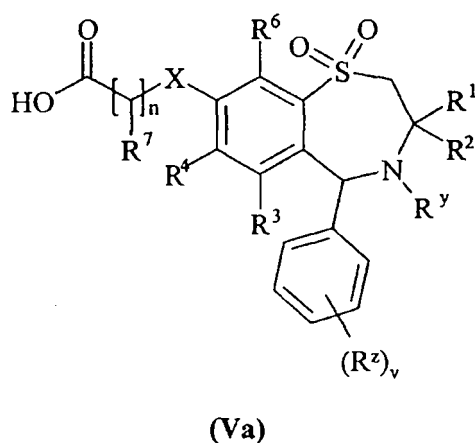
(IIIb)

con un compuesto de fórmula (IV):

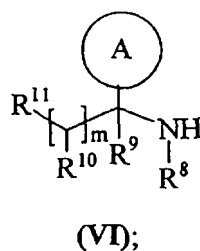


en la que L es un grupo desplazable;

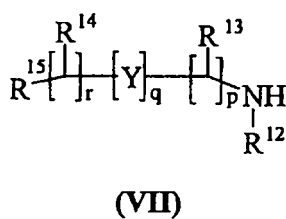
Procedimiento 3): hacer reaccionar un ácido de fórmula (Va) o (Vb):



o un derivado activado del mismo con una amina de fórmula (VI):

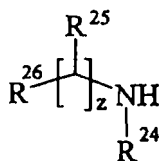


Procedimiento 4): para los compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹¹ es carboxi con una amina de fórmula (VII):



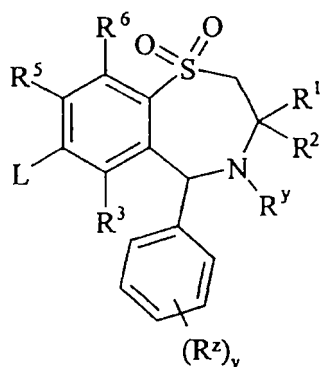
ES 2 337 559 T3

Procedimiento 5): para los compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} es un grupo de fórmula (IB) y R^{15} es un grupo de fórmula (IC), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R^{15} es carboxi con una amina de fórmula (VIII):

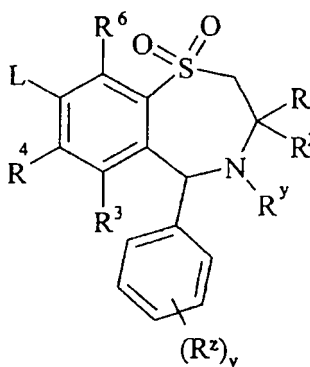


(VIII)

Procedimiento 6) para compuestos de fórmula (I), en la que uno de entre R^4 y R^5 se selecciona independientemente de entre alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb):



(IXa)



(IXb)

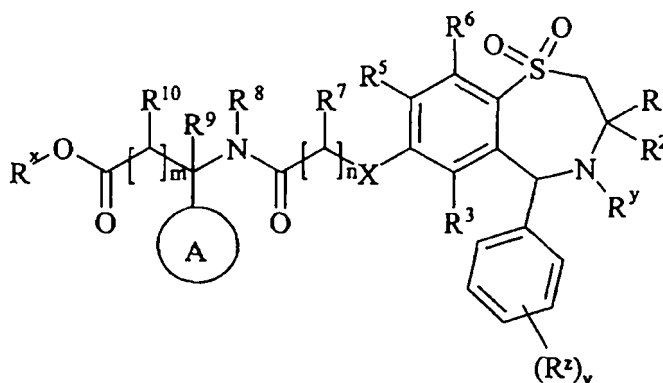
en la que L es un grupo desplazable; con un tiol de fórmula (X):



(X)

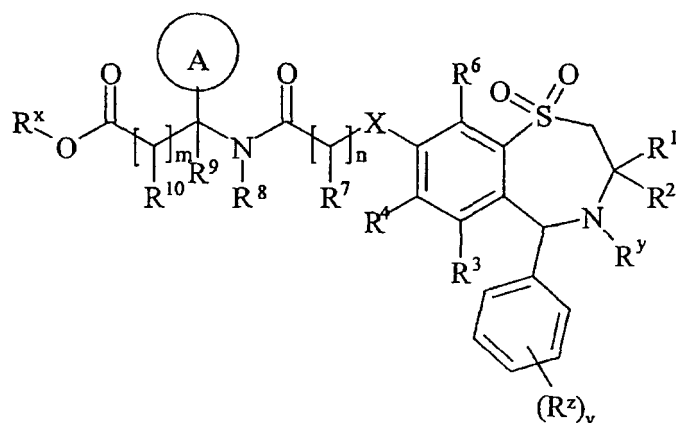
en la que R^m es alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ;

Procedimiento 7): para compuestos de fórmula (I), donde R^{11} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (XIa):



(XIa)

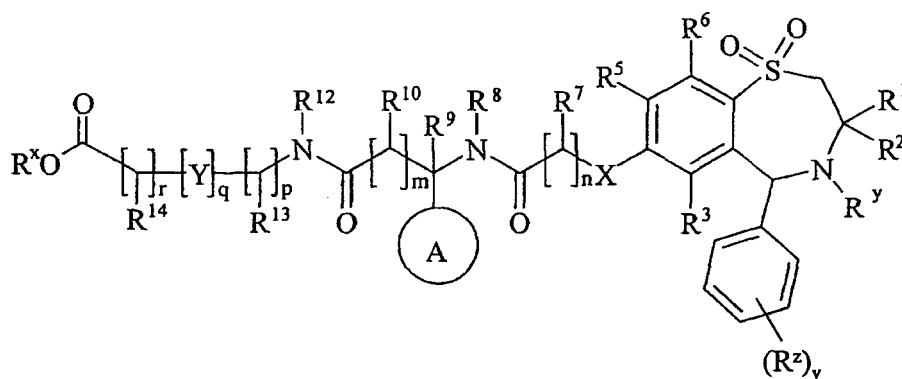
o (XIb):



(XIb)

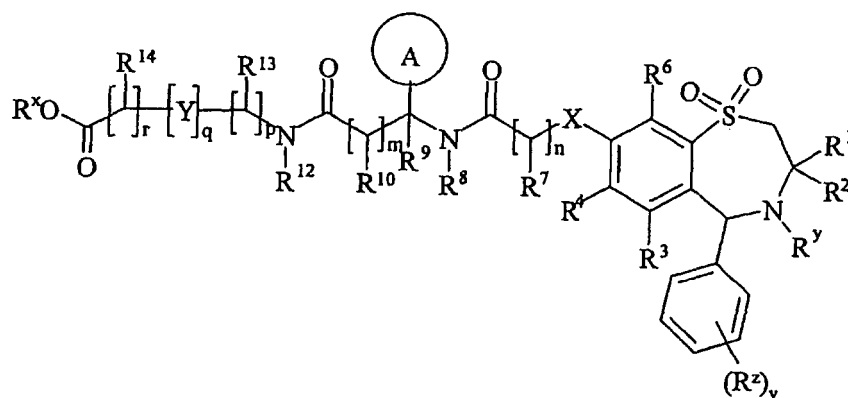
en la que R^x forma un éster junto con el grupo $-OC(O)-$ al que está enlazado;

Procedimiento 8): para los compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} es un grupo de fórmula (IB) y R^{15} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (XIIa):



(XIIa)

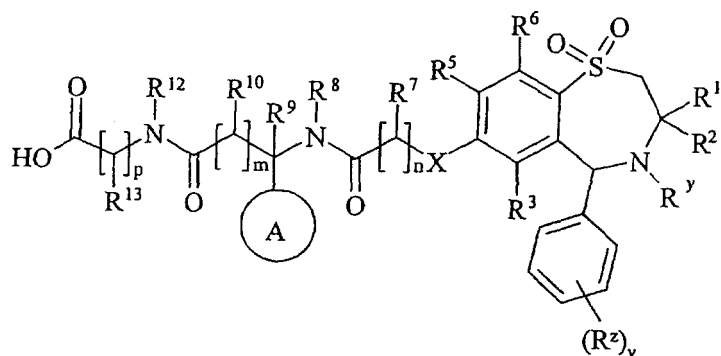
o (XIIb):



(XIIb)

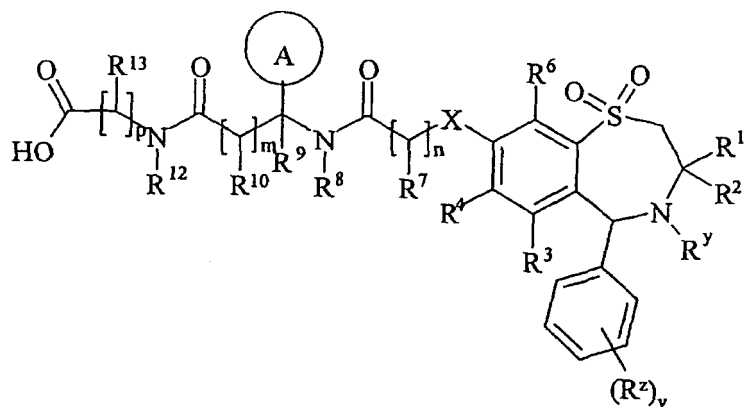
en la que R^x forma un éster junto con el grupo $-OC(O)-$ al que está enlazado;

Procedimiento 9): para los compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} es un grupo de fórmula (IB) e Y es $-N(R^x)C(O)-$; hacer reaccionar un ácido de fórmula (XIIIa):



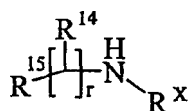
(XIIIa)

o (XIIIb):



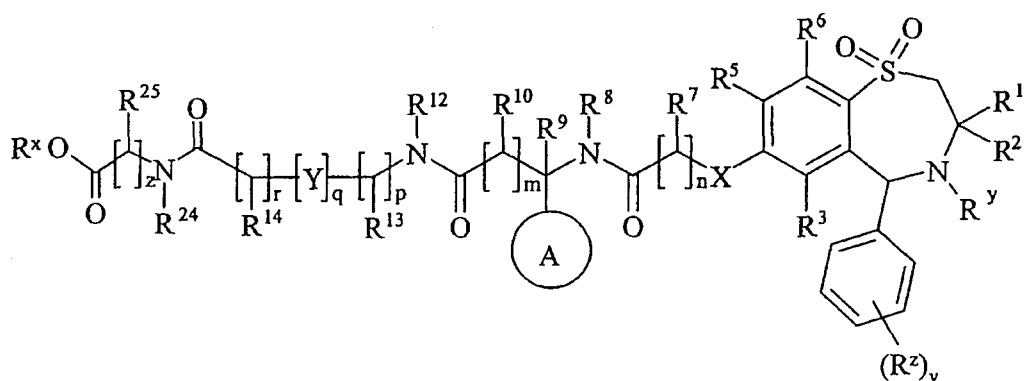
(XIIIb)

o un derivado activado de los mismos; con una amina de fórmula (XIV):



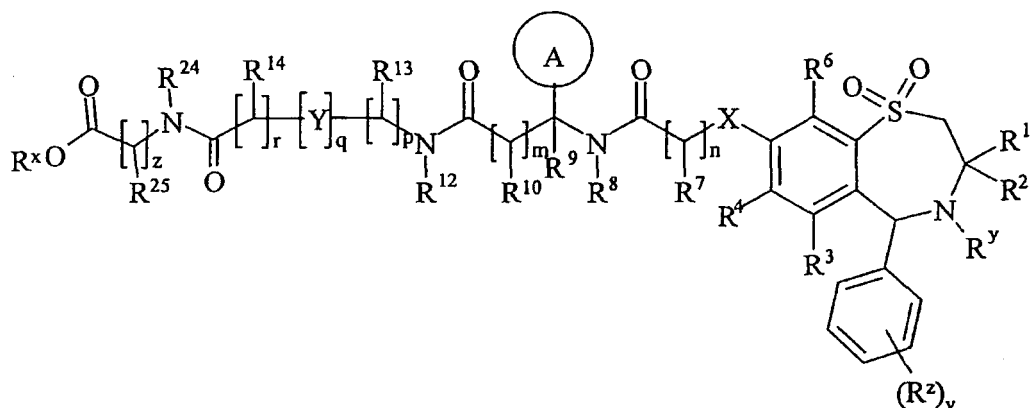
(XIV)

o Procedimiento 10): para los compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} es un grupo de fórmula (IB), R^{15} es un grupo de fórmula (IC) y R^{26} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (XVa):



(XVa)

o (XVb):



(XVb)

en la que R^x forma un éster junto con el grupo $-OC(O)-$ al que está enlazado;

y a continuación, si es necesario o deseable:

i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

ii) eliminar todos los grupos protectores;

iii) formar una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

11. Compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización como medicamento.

12. Compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como un humano.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento destinado a su utilización en la producción de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

14. Utilización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la producción de un efecto inhibidor del IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un enlazante de ácido biliar, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un enlazante de ácido biliar, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

19. Composición según la reivindicación 16 ó 18, en la que el inhibidor de la HMG Co-A reductasa es la atorvastatina, o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

ES 2 337 559 T3

20. Composición según la reivindicación 16 ó 18, en la que el inhibidor de la HMG Co-A reductasa es la rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato, solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un agonista del PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 22. Composición según la reivindicación 21, en la que el agonista del PPAR alfa y/o gamma es el ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metansulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65