

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 278 045**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/554 (2006.01)**C07D 285/36** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**C07D 281/02** (2006.01)**C07K 5/065** (2006.01)**C07K 5/087** (2006.01)**A61K 38/05** (2006.01)**A61K 38/06** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02765013 .4**(86) Fecha de presentación : **05.09.2002**(87) Número de publicación de la solicitud: **1427423**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

(54) Título: **Derivados benzotiazepínicos y benzotiadiazepínicos con actividad inhibidora del transporte de ácidos biliares del ileon (IBAT) para el tratamiento de hiperlipidemia.**

(30) Prioridad: **08.09.2001 GB 0121768**
25.04.2002 GB 0209463

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

(72) Inventor/es: **Starke, Ingemar;**
Dahlstrom, Mikael, Ulf, Johan;
Blomberg, David;
Alenfalk, Suzanne;
Skjaret, Tore y
Lemurell, Malin

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 benzotiazepínicos y benzotiadiazepínicos con actividad inhibidora del transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT) para el tratamiento de hiperlipidemia.

5 Esta invención se refiere a derivados benzotiazepínicos y benzotiadiazepínicos, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos de los mismos. Estas benzotiazepinas y benzotiadiazepinas poseen una actividad inhibidora del transporte de ácidos biliares presentes en el íleon (IBAT), y en consecuencia tienen un valor en el tratamiento de enfermedades asociadas con patologías hiperlipídicas, y son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre. La invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de dichos derivados benzotiazepínicos y benzotiadiazepínicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en la fabricación de medicamentos para inhibir IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

10 15 Es bien sabido que los estados hiperlipídicos asociados con concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteína de baja densidad son factores de riesgo importantes para la enfermedad aterosclerótica cardiovascular (por ejemplo, "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. *et al*; 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., *et al*; Circulation, 1999, 100, 1134-46). Se encuentra que la interferencia con la circulación de ácidos biliares dentro de la luz de los tubos intestinales reduce el nivel de colesterol. Las terapias previas consolidadas, para reducir la concentración de colesterol, implican, por ejemplo, el tratamiento con inhibidores de HMG CoA-reductasa, preferiblemente estatinas tales como simvastatina y fluvastatina, o el tratamiento con aglutinantes de ácidos biliares, tales como resinas. Por ejemplo, los aglutinantes de ácidos biliares usados frecuentemente son colestiramina y colestipol. Una terapia recientemente propuesta ("Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era" Angelin B, Eriksson M, Rudling M; Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) implica el tratamiento con sustancias con un efecto inhibidor de IBAT.

20 25 30 La reabsorción de ácido biliar a partir del tubo digestivo es un proceso fisiológico normal que tiene lugar principalmente en el íleon, mediante el mecanismo de IBAT. Los inhibidores de IBAT se pueden usar en el tratamiento de hipercolesterolemia (véase, por ejemplo, "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties", Biochimica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255-287). De este modo, los compuestos adecuados que tienen tal actividad inhibidora de IBAT también son útiles en el tratamiento de estados hiperlipídicos. Se han descrito compuestos sustituidos que poseen tal actividad inhibidora de IBAT; véase, por ejemplo, los compuestos hipolipídicos 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 00/47565, WO 00/61565, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906 y EP 0 864 582.

40 45 Un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de estados dislipídicos y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL elevado), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL elevado), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo). Además, es de esperar que estos compuestos sean útiles para el tratamiento y la prevención de estados clínicos diferentes tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hipertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencias venosas periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, rayas grasas vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, engrosamiento de la íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y ataques isquémicos transitorios.

50 La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos benzotiazepínicos y benzotiadiazepínicos inhiben sorprendentemente IBAT. Es de esperar que tales propiedades sean valiosas en el tratamiento de enfermedades asociadas con estados hiperlipídicos.

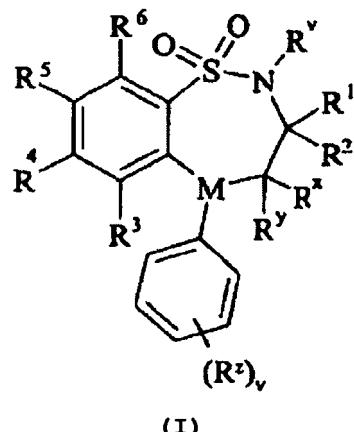
55

60

65

ES 2 278 045 T3

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



en la que:

R^v se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

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

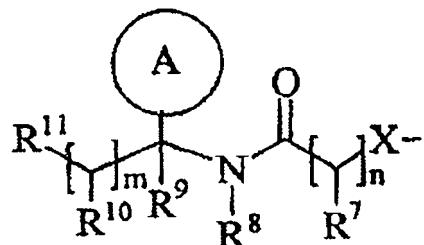
R^X y R^Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})₂amino, alquil C_{1-6} -S(O)₃ en el que a es 0 a 2;

M se selecciona de -N- o -CH-;

R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoil C_{1-6} -oxi, N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoil C_{1-6} -amino, N -(alquil C_{1-6})-carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo;

v es 0-5;

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



(IA)

55

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoil C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoil C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})-carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoilo, alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono con uno o más R^{16} ;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y b es 0-2;

65 El anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ;

ES 2 278 045 T3

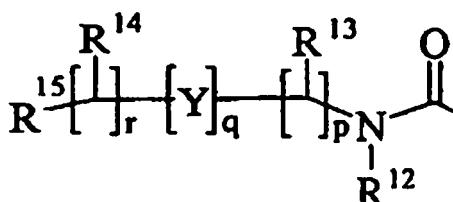
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

5 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

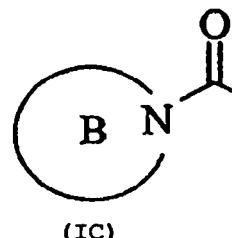
5 R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

10 R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ;

10 R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$, en los que R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB) o (IC):



(IB)



(IC)

25 en la que:

30 Y es $-N(R^n)$, $-N(R^n)C(O)$, $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)$, $N(R^n)C(O)_v$, $-O-$, y $-S(O)a-$; en los que a es 0-2, v es 1-2, R^s y R^t se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con R^{26} y R^n es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

35 R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

35 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclico o heterociclico; y cuando q es 0, R^{14} se puede seleccionar adicionalmente de hidroxi; en la que R^{13} y R^{14} pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ;

40 R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ;

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

45 q es 0-1;

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

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

50 n es 1-3; en la que los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

55 el anillo B es un heterociclico enlazado por el nitrógeno, sustituido en el carbono con un grupo seleccionado de R^{23} , y opcional y adicionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{24} ; y en el que si dicho heterociclico enlazado por el nitrógeno contiene un resto $-NH-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{25} ;

55 R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoilo, alquil C_{1-4} - $S(O)_a$ en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; en la que R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R^{21} ;

65 R^{19} , R^{20} , R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoilo, alquil C_{1-4} - $S(O)_a$ en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo, carbociclico, heterociclico, benciloxicarbonilamino, (alquil C_{1-4})₃sililo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P$

ES 2 278 045 T3

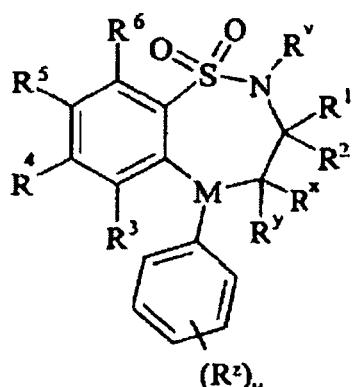
(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) o -P(O)(OR^a)(R^b), en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁹, R²⁰, R²⁴ y R²⁶ pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R²²;

5 R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de halo, hidroxi, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetsulfamoilo;

10 R²³ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR^g)(OR^h), -P(O)(OH)(OR^g), -P(O)(OH)(R^g) o -P(O)(OR^g)(R^h), en los que R^g y R^h se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆;

15 R²⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

35 en la que:

R^v se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

40 Uno de R¹ y R² se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y el otro se selecciona de alquilo C₁₋₆;

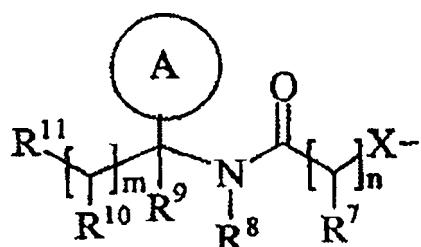
R^X y R^Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es 0 a 2;

45 M se selecciona de -N- o -CH-;

R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, , alcanoilo C₁₋₆, alcanoil C₁₋₆-oxi, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoil C₁₋₆-amino, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo;

v es 0-5;

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



(IA)

ES 2 278 045 T3

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoilo C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})-carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoilo, alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono con uno o más R^{16} ;

X es $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)b-$ o $-CH(R^a)-$; en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y b es 0-2;

10 El anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ;

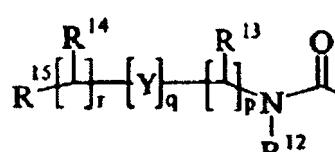
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

15 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ;

25 R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$, en los que R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB):



(IB)

35 en la que:

Y es $-N(R'')$, $-N(R'')C(O)-$, $-O-$, y $-S(O)a-$; en los que a es 0-2, y R'' es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

40 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^{13} y R^{14} pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ;

45 R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ;

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

50 q es 0-1;

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

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

55 n es 1-3; en la que los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoilo C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})-carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoilo, alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; en la que R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R^{21} ;

65 R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoilo C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})-carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoilo,

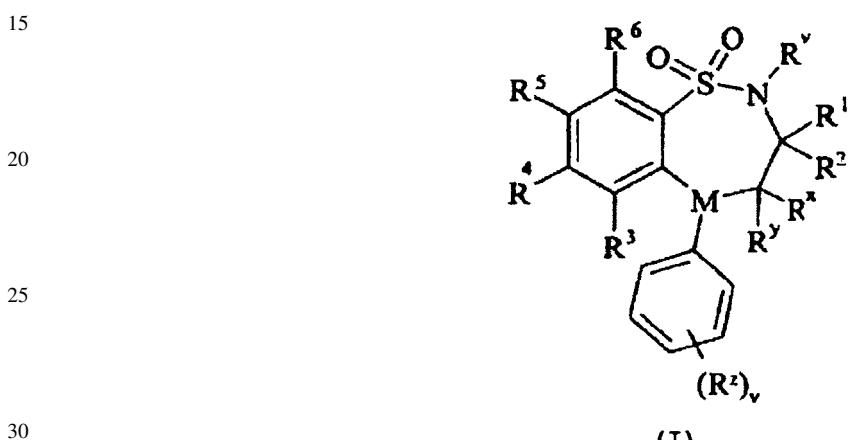
ES 2 278 045 T3

alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo, carbociclico, heterociclico, 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), en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁹ y R²⁰ pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R²²;

5 R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de halo, hidroxi, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamilo, N,N-dimetilcarbamilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetsulfamoilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

35 R^v se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

Uno de R¹ y R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y el otro se selecciona de alquilo C₁₋₆;

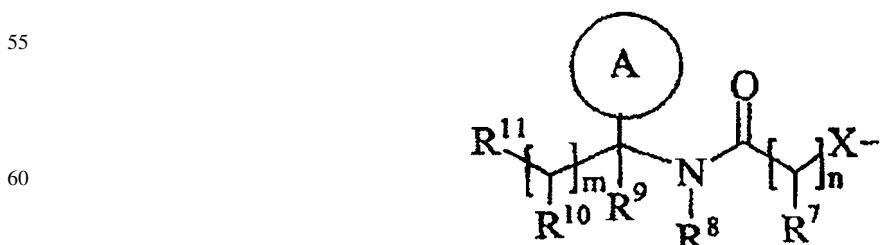
40 R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es 0 a 2;

M se selecciona de -N- o -CH-;

45 R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆-oxi, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilo C₁₋₆-amino, N-(alquil C₁₋₆)-carbamilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamilo, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo;

v es 0-5;

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



65 (IA)

ES 2 278 045 T3

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoilo C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})-carbamoiilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoiilo, alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono con uno o más R^{16} ;

X es $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)b-$ o $-CH(R^a)-$; en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y b es 0-2;

10 El anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ;

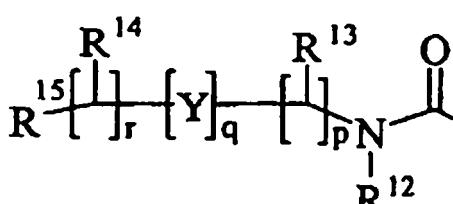
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

15 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

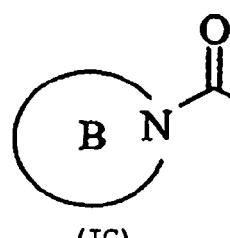
R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ;

25 R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$, en los que R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB) o (IC):



(IB)



(IC)

35 en la que:

Y es $-N(R^n)-$, $-N(R^n)C(O)-$, $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)_vN(R^n)C(O)-$, $-O-$, y $-S(O)a-$; en los que a es 0-2, v es 1-2, R^s y R^t se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido con R^{26} , y R^n es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

40 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; y cuando q es 0, R^{14} se puede seleccionar adicionalmente de hidroxi; en la que R^{13} y R^{14} pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ;

45 R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ;

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

q es 0-1;

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

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

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

60 el anillo B es un heterociclico enlazado por el nitrógeno, sustituido en el carbono con un grupo seleccionado de R^{23} , y opcional y adicionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{24} ; y en el que si dicho heterociclico enlazado por el nitrógeno contiene un resto $-NH-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{25} ;

65 R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoilo C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})carbamoiilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoiilo,

ES 2 278 045 T3

alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo; en la que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R²¹;

- 5 R¹⁹, R²⁰, R²⁴ y R²⁶ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoil C₁₋₄-oxi, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino, alcanoil C₁₋₄-amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂ carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂ sulfamoilo, carbociclico, heterociclico, benciloxicarbonilamino, 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), en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁹, R²⁰, R²⁴ y R²⁶ pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R²²;

- 15 R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de halo, hidroxi, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, toxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetsulfamoilo;

- 20 R²³ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR^g)(OR^h), -P(O)(OH)(OR^g), -P(O)(OH)(R^g) o -P(O)(OR^g)(R^h), en los que R^g y R^h se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆;

25 R²⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

- 30 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

En esta memoria descriptiva, el término “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada, pero las referencias a grupos alquilo individuales, tal como “propilo”, son específicas para la versión de cadena lineal solamente. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” incluye alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃, propilo, isopropilo y t-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como “propilo”, son específicas para la versión de cadena lineal solamente, y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tales como “isopropilo”, son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Se aplica una convención similar a otros radicales, por ejemplo “fenilalquilo C₁₋₆” incluiría fenilalquilo C₁₋₆, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 35 Cuando los sustituyentes opcionales se eligen entre “uno o más” grupos, se entiende que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen de uno de los grupos especificados, o los sustituyentes que se escogen de dos o más de los grupos especificados.

- 40 “Heteroarilo” es un anillo mono- o bicíclico, totalmente insaturado, que contiene 3-12 átomos de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, excepto que se especifique de otro modo, estar enlazado mediante carbono o nitrógeno. Preferiblemente, “heteroarilo” se refiere a un anillo monocíclico totalmente insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos, o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, excepto que se especifique de otro modo, estar enlazado mediante carbono o nitrógeno. Los ejemplos y valores adecuados del término “heteroarilo” son tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo y quinolilo. Preferentemente, el término “heteroarilo” se refiere a tienilo o indolilo.

- 45 “Arilo” es un anillo de carbono mono- o bicíclico, totalmente insaturado, que contiene 3-12 átomos. Preferiblemente, “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.

- 50 Un “heterociclico” es un anillo mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, excepto que se especifique de otro modo, estar enlazado mediante carbono o mediante nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-, o un átomo de azufre anular puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Preferiblemente, un “heterociclico” es un anillo mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, excepto que se especifique de otro modo, estar enlazado mediante carbono o mediante nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente sustituido por un -C(O)-, o un átomo de azufre anular puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Los ejemplos y valores adecuados del término “heterociclico” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicielo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofurano, tetrahidrofurano, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfano, 1,1-dioxotiomorfano, 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 “heterociclico enlazado por el nitrógeno” es un anillo mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los cuales al menos un átomo es nitrógeno y el heterociclico está enlazado al grupo carbonilo de fórmula (IC) vía este nitrógeno, que puede contener adicionalmente otros heteroátomos escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-, o un átomo

5 de azufre anular puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Preferiblemente, un “heterociclico enlazado por el nitrógeno” es un anillo mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos, de los cuales al menos un átomo es nitrógeno y el heterociclico está enlazado al grupo carbonilo de fórmula (IC) vía este nitrógeno, que puede contener adicionalmente otros heteroátomos escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-, o un átomo de azufre anular
10 puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Los ejemplos y valores adecuados de la expresión “heterociclico enlazado por el nitrógeno” son morfolino, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo. Particularmente, un “heterociclico enlazado por el nitrógeno” es pirrolidin-1-ilo.

15 Un “carbociclico” es un anillo de carbono mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-. Preferiblemente, “carbociclico” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos, o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Valores adecuados para “carbociclico” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Particularmente, “carbociclico” es
20 ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo or 1-oxoindanilo.

25 Un ejemplo de “alcanoil C₁₋₆-oxi” y “alcanoil C₁₋₄-oxi” es acetoxi. Ejemplos de “alcoxi C₁₋₆-carbonilo” y “alcoxi C₁₋₄-carbonilo” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- y t-butoxicarbonilo. Ejemplos de “alcoxi C₁₋₆” y “alcoxi C₁₋₄” incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de “alcanoil C₁₋₆-amino” y “alcanoil C₁₋₄-amino” incluyen
30 formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de “alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es 0 a 2” y “alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es 0 a 2” incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinitilo, etilsulfinitilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de “alcanoilo C₁₋₆” y “alcanoilo C₁₋₄” incluyen propionilo y acetilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)amino” y “N-(alquil C₁₋₄)amino” incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de “N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino” y “N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino” incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etyl-N-metilamino. Ejemplos de “alquenilo C₂₋₆” y “alquenilo C₂₋₄” son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de “alquinilo C₂₋₆” y “alquinilo C₂₋₄” son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo” y “N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo” son N-(alquil C₁₋₃)sulfamoilo, N-(metil)sulfamoilo y N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo” “N-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo” son N,N-(dimetil)sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)carbamilo” y “N-(alquil C₁₋₄)carbamilo” son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de “N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamilo” y “N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamilo” son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de “(alquil C₁₋₆)sulfonilo” son mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de “(alquil C₁₋₄)₃sililo” incluyen trimetilsililo y metildietilsililo.

35 Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acético o maleico. Además, una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)-amina.

40 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en forma de un profármaco que se rompe en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

45 50 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o del animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres alcoxi C₁₋₆ metílicos, por ejemplo metoximetilo, ésteres alcanoil C₁₋₆-oximetílicos, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi C₃₋₈-carboniloxi-alquílicos C₁₋₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y ésteres alcoxi C₁₋₆-carboniloxietílicos, por ejemplo 1-metoxi-carboniloxietilo, y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

55 60 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el grupo hidroxi progenitor. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos 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 y fenilacetilo sustituidos, alcoxícarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados a partir de un átomo de nitrógeno anular vía un grupo metilénico a la posición 3 ó 4 del anillo benzoílico.

ES 2 278 045 T3

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

5 Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isómeros geométricos (isómeros E y Z), y se entenderá que la invención engloba todos los citados isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que posean actividad inhibidora de IBAT.

10 La invención se refiere a cualquiera y a todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I) que posean actividad inhibidora de IBAT.

También se entenderá que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se entenderá que la invención engloba todas las citadas formas solvatadas que posean actividad inhibidora de IBAT.

15 Los valores particulares son los siguientes. Tales valores se pueden usar, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en lo anterior o en lo sucesivo.

R^v es hidrógeno.

20 R¹ y R² son alquilo C₁₋₄.

R¹ y R² son ambos butilo.

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

Uno de R^x y R^y es hidrógeno y el otro es hidroxi.

R^x y R^y son ambos hidrógeno.

30 M es -N-.

M es -CH-.

35 v es 0 ó 1.

v es 0.

R^z es alquilo C₁₋₄.

40 R³ y R⁶ son hidrógeno.

R⁴ es metiltio o bromo.

45 R⁴ es metiltio.

R⁴ es halo, alquilo C₁₋₄, o alquil C₁₋₄-S(O)_a, en el que a es 0.

R⁴ es bromo, metilo o metiltio.

50 R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

X es -O-;

55 El anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

n es 1;

R⁷ es hidrógeno;

60 R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

65 m es 0;

R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representa más arriba), en la que:

ES 2 278 045 T3

R^{12} es hidrógeno;

p es 1 ó 2;

5 R¹³ es hidrógeno;

$q \neq 0$;

r es 0;

R^{15} es carboxi o sulfo; y

R¹⁷ es hidroxi.

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

R^5 es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

20 X es -O-;

El anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

n es 1;

25

B⁸-achiduénano

30 R⁹ es hidrógeno:

ma. ss. 0.

³⁵ R¹¹ es carboxi, un grupo de fórmula (IB) (tal como se representa más arriba), o un grupo de fórmula (IC) (tal como se representa más arriba) en la que:

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-4:

p es 1 ó 2;

⁴⁰ R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R²⁰, en el que R²⁰ es hidroxi, carbamoilo, amino, metoxi, isopropiloxi, metilC₁₋₄S(O)₂ y cloruro.

B14 1:1.6 1:1.5

45

$q \neq 0$;

Test 001,

R vs carboxyl

R' es hidroxilo, y

ES 2 278 045 T3

α -((S) -2-carboxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)bencil]carbamoilmethoxy, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}(\text{carboximetil})\text{-}N\text{-}(\text{metilcarbamoil})\text{-}bencil\}]carbamoilmethoxy$, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}(1\text{-}(\text{R})\text{-}2\text{-}(\text{R})\text{-}1\text{-}carboxi\text{-}1\text{-}hidroxiprop\text{-}2\text{-}il)\text{-}carbamoil]\}bencil\}\text{-}carbamoilmethoxy$, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}(\text{sulfometil})\text{-}carbamoil]\}bencil\}\text{-}carbamoilmethoxy$, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}((\text{R})\text{-}carboxibencil)\text{-}carbamoilmethoxy\}$, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}((S)\text{-}1\text{-}carboxi\text{-}2\text{-}(\text{R})\text{-}hidroxipropil)\text{-}carbamoil]\}4\text{-}hidroxibencil\}\text{-}carbamoilmethoxy$, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}((S)\text{-}1\text{-}carboxi\text{-}2\text{-}metilpropil)\text{-}carbamoil]\}4\text{-}hidroxibencil\}\text{-}carbamoilmethoxy$, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}((S)\text{-}1\text{-}carboxibutil)\text{-}carbamoil]\}4\text{-}hidroxibencil\}\text{-}carbamoilmethoxy$, $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}((S)\text{-}1\text{-}carboxipropil)\text{-}carbamoil]\}4\text{-}hidroxibencil\}\text{-}carbamoilmethoxy$ o $N\{(\text{R})\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}((\text{R})\text{-}1\text{-}carboxi\text{-}2\text{-}metiltioetil)\text{-}carbamoil]\}4\text{-}hidroxibencil\}\text{-}carbamoilmethoxy$.

R^5 es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

10 X es -O-;

El anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

15 n es 1;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

20 R⁹ es hidrógeno;

m es 0;

25 R¹¹ es carboxi, un grupo de fórmula (IB) (tal como se representa más arriba), o un grupo de fórmula (IC) (tal como se representa más arriba), en la que:

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 p es 1 ó 2;

R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{20} , en el que R^{20} es hidroxi, carbamoilo, amino, benciloxicarbonilamino o alquil C_{1-4} - $S(O)_a$, en el que a es 0, o (alquil C_{1-4})₃sílico;

35 R¹⁴ es hidrógeno o hidroxi o alquilo C₁₋₆, en el que R¹⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰;

Y es $-N(R^n)C(O)-$, en el que R^n es hidrógeno;

40 q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

R^{15} es carboxi o sulfo;

45 R¹⁷ es hidroxil; y

R²⁰ se selecciona de hidroxi:

50 El anillo B es pirrolidin-1-ilo o azetidinilo sustituido en el carbono con un grupo seleccionado de R²³, y opcional y adicionalmente sustituido en el carbono con uno o más R²⁴, en el que R²³ es carboxi y R²⁴ es hidroxi.

α -[N -((S) -1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)-carbamoi] -4-hidroxibencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((S) -1-carboxi-2-metilpropil)carbamoi]-4-hidroxibencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((S) -1-carboxibutil)carbamoi]-4-hidroxibencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((S) -1-carboxipropil)-carbamoi]-4-hidroxibencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((R) -1-carboxi-2-metiltioetil)-carbamoi]-4-hidroxibencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((S) -1-carboxipropil)carbamoi]-4-hidroxibencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((S) -1-[N -((S) -2-hidroxi-1-carboxietil)-carbamoi]-carbamoi]-4-hidroxibencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[2-(S)-2-(carboxi)-4-(R)-4-(hidroxi)pirrolidin-1-ilcarbonil]bencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[2-(S)-2-(carboxi)azetidin-1-ilcarbonil]bencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((S) -1-[N -((S) -1-carboxietil)carbamoi]etil]-carbamoi]bencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((R) -1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoi]bencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((S) -1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoi]-4-hidroxi-bencil] carbamoilmethoxi, N -{(R)- α -[N -((R) -1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoi]-4-hidroxibencil]-carbamaoilmethoxi o N -{(R)- α -[N -((R) -1-carboxi-2-(trimetilsilil)etil]carbamoi]-4-hidroxibencil)-carbamaoilmethoxi.

15 R^5 es hidrógeno.

R^4 es un grupo de fórmula (IA).

20 R^5 es un grupo de fórmula (IA).

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (tal como se representa más arriba), en la que:

25 R^v es hidrógeno;

R^1 y R^2 son alquilo C_{1-4} ;

30 R^x y R^y son ambos hidrógeno;

M es $-N-$;

35 v es 0;

R^3 y R^6 son hidrógeno;

40 R^4 es halo, alquilo C_{1-4} , o alquil $C_{1-4}-S(O)_a$, en el que a es 0.

R^5 es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

45 X es $-O-$;

El anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ;

50 n es 1;

45 R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

55 R^9 es hidrógeno;

50 m es 0;

R^{11} es carboxi, un grupo de fórmula (IB) (tal como se representa más arriba), o un grupo de fórmula (IC) (tal como se representa más arriba), en la que:

55 R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

60 p es 1 ó 2;

R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{20} , en el que R^{20} es hidroxi, carbamoilo, amino, benciloxicarbonilamino o alquil $C_{1-4}-S(O)_a$, en el que a es 0, o (alquil C_{1-4})₃sililo;

65 R^{14} es hidrógeno o hidroxi o alquilo C_{1-6} , en el que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ;

Y es $-N(R^n)C(O)-$, en el que R^n es hidrógeno;

q es 0 ó 1;

ES 2 278 045 T3

r es 0 ó 1;

R^{15} es carboxi o sulfo;

5 R¹⁷ es hidroxi; y

R²⁰ se selecciona de hidroxi; y

El anillo B es pirrolidin-1-ilo o azetidinilo sustituido en el carbono con un grupo seleccionado de R²³, y opcionalmente adicionalmente sustituido en el carbono con uno o más R²⁴, en el que R²³ es carboxi y R²⁴ es hidroxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (tal como se representa más arriba), en la que:

R^v es hidrógeno;

R^1 y R^2 son ambos butilo;

20 R^x y R^y son ambos hidrógeno;

Mes-N:

25 yes 0:

R^3 y R^6 son hidrógeno:

R^4 es bromo, metilo o metiltio, y

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los ejemplos 5, 6, 7, 9, 11, 14, 15, 26, 27, 28, 30 ó 33, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

65 En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los ejemplos o una
sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Aspectos preferidos de la invención son aquellos que se refieren al compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

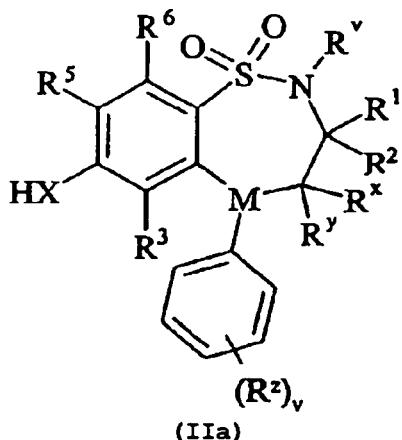
Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, procedimiento el cual (en el que los grupos variables son, excepto que se especifique de otro modo, como se definen en la fórmula (I)) comprende:

Procedimiento 1)

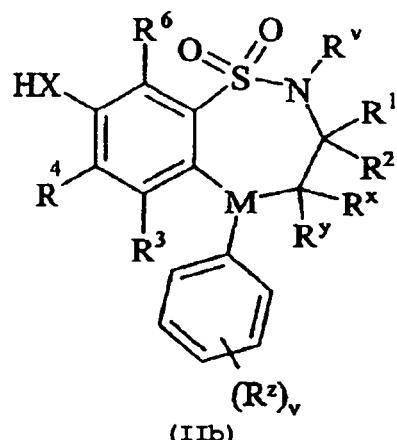
10

Para compuestos de fórmula (I) en la que X es -O-, -NR^a o -S-, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):

15



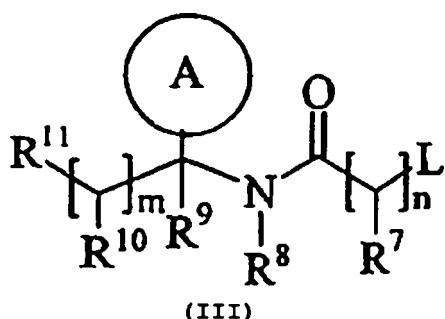
20



25

con un compuesto de fórmula (III):

30



35

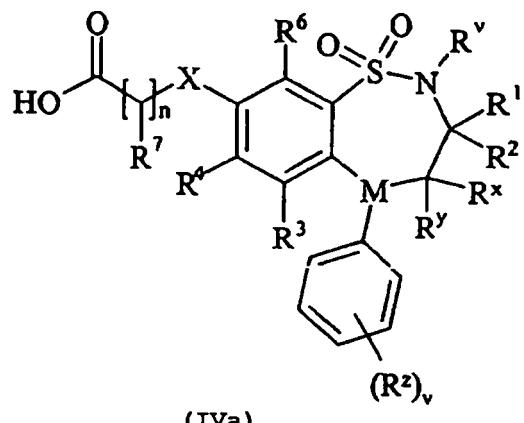
en la que L es un grupo desplazable.

Procedimiento 2)

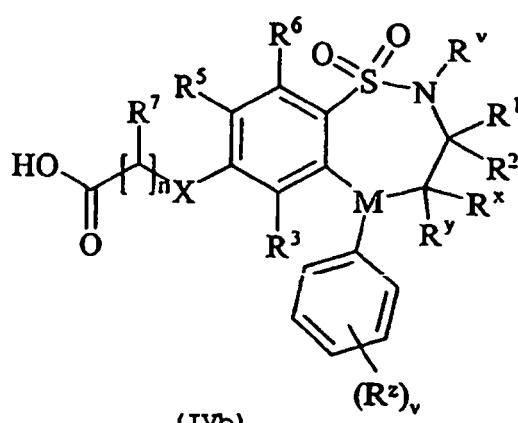
40

Hacer reaccionar un ácido de fórmula (IVa) o (IVb):

45



50

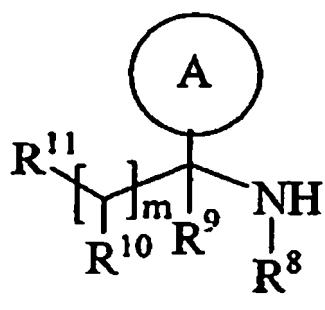


o un derivado activado del mismo, con una amina de fórmula (V):

5

10

15



(V)

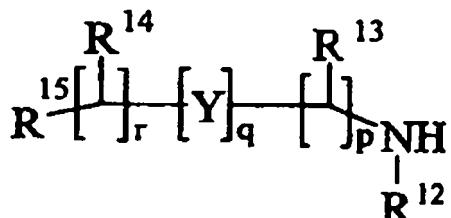
Procedimiento 3)

20 Para compuestos de fórmula (I) en la que R^{11} es un grupo de fórmula (IB), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R^{11} es carboxi, con una amina de fórmula (VI):

25

30

35



(VI)

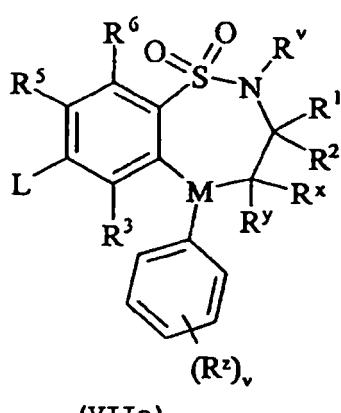
Procedimiento 4)

40 Para compuestos de fórmula (I) en la que uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de alquil C_{1-6} -tio, opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más R^{17} , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):

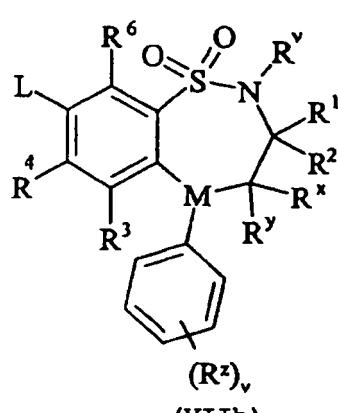
45

50

55



(VIIa)



(VIIb)

60 en la que L es un grupo desplazable, con un tiol de fórmula (VIII):



(VIII)

65 en la que R^m es alquil C_{1-6} -tio opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más R^{16} .

ES 2 278 045 T3

Procedimiento 5)

Para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (IXa):

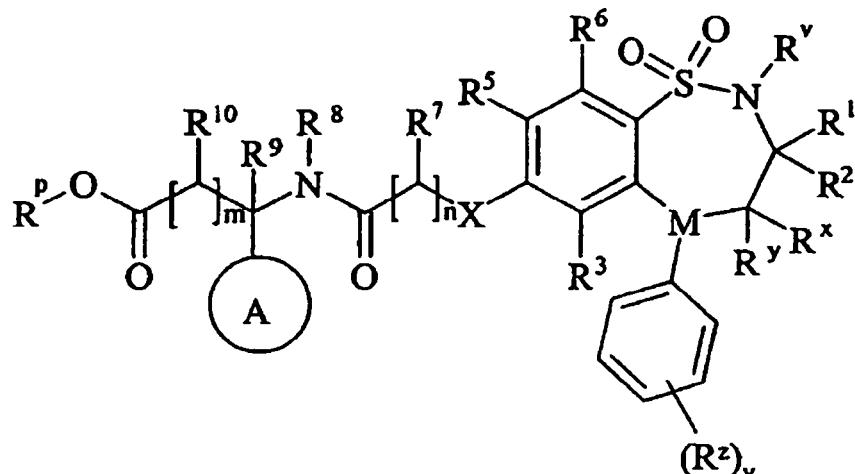
5

10

15

20

25



30

o (IXb):

35

40

45

50

(IXb)

55

en las que R^p, junto con el grupo -OC(O)- al que está unido, forma un éster.

60

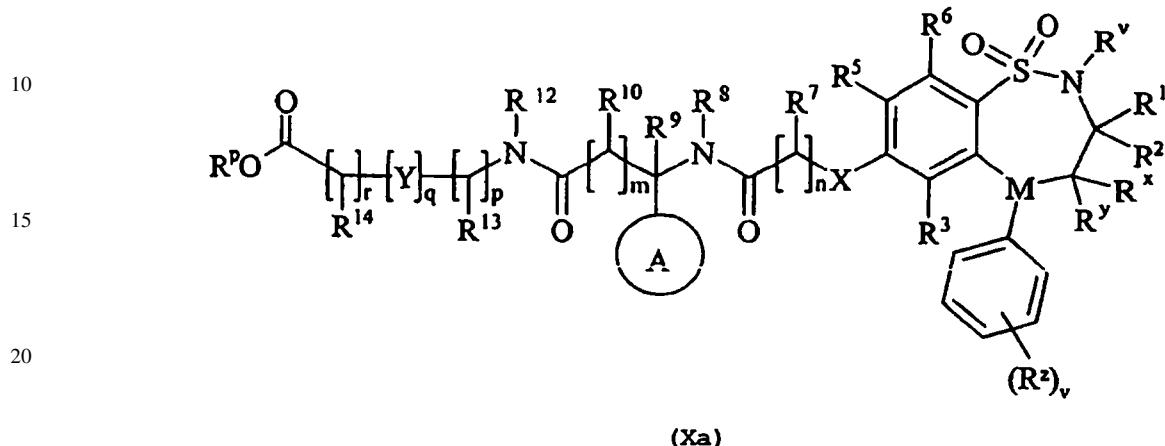
65

ES 2 278 045 T3

Procedimiento 6)

Para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB), y R¹⁵ es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (Xa):

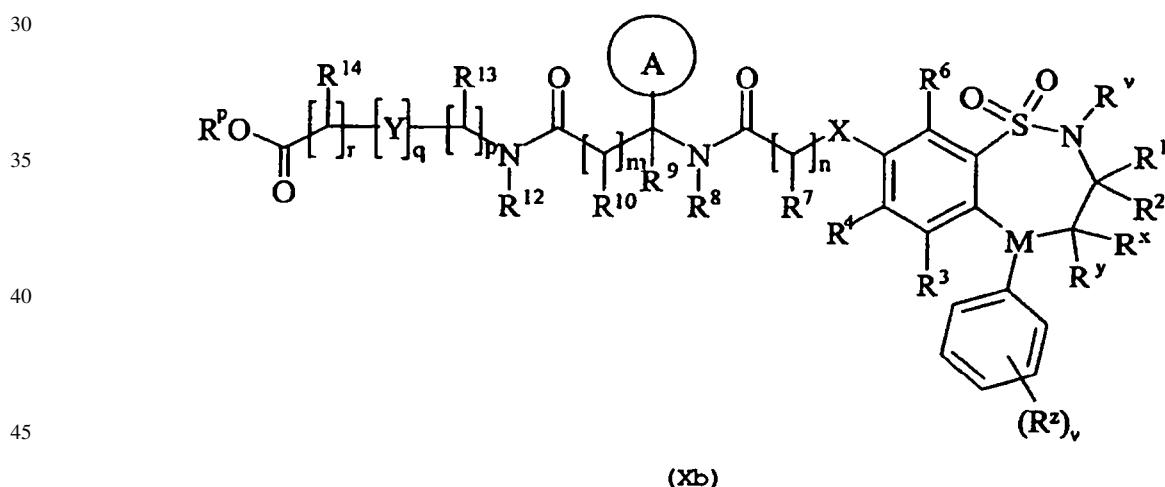
5



20

25

o (Xb):



40

45

50 en las que R^P, junto con el grupo -OC(O)- al que está unido, forma un éster.

55

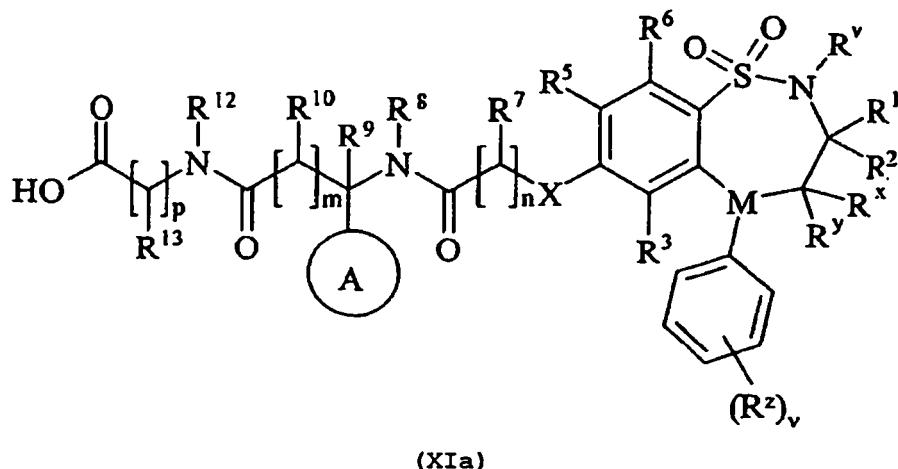
60

65

Procedimiento 7)

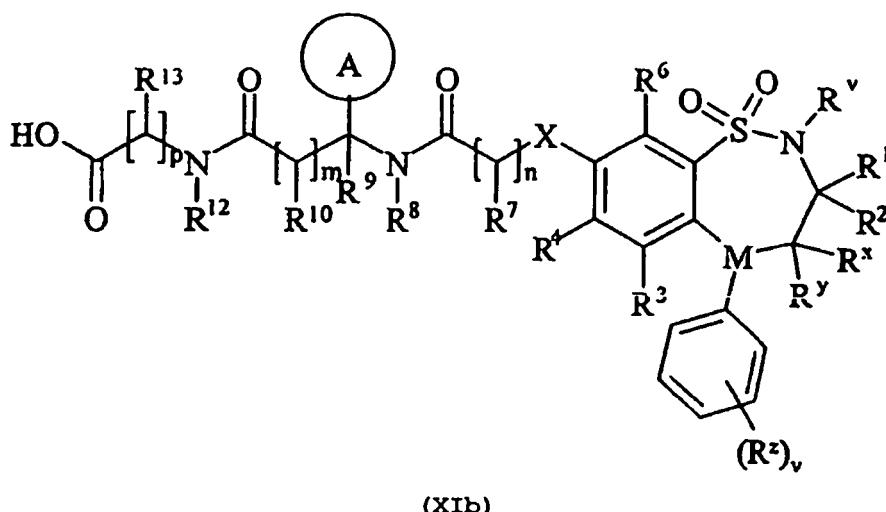
Para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB), e N(Rⁿ)C(O)-, hacer reaccionar un ácido de fórmula (XIa):

5



20

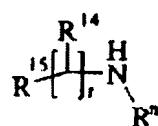
o (XIb):



50

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

55



(XII)

60

y después, si es necesario o deseable:

65

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

ES 2 278 045 T3

L es un grupo desplazable, y valores adecuados para L son, por ejemplo, un grupo halógeno o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

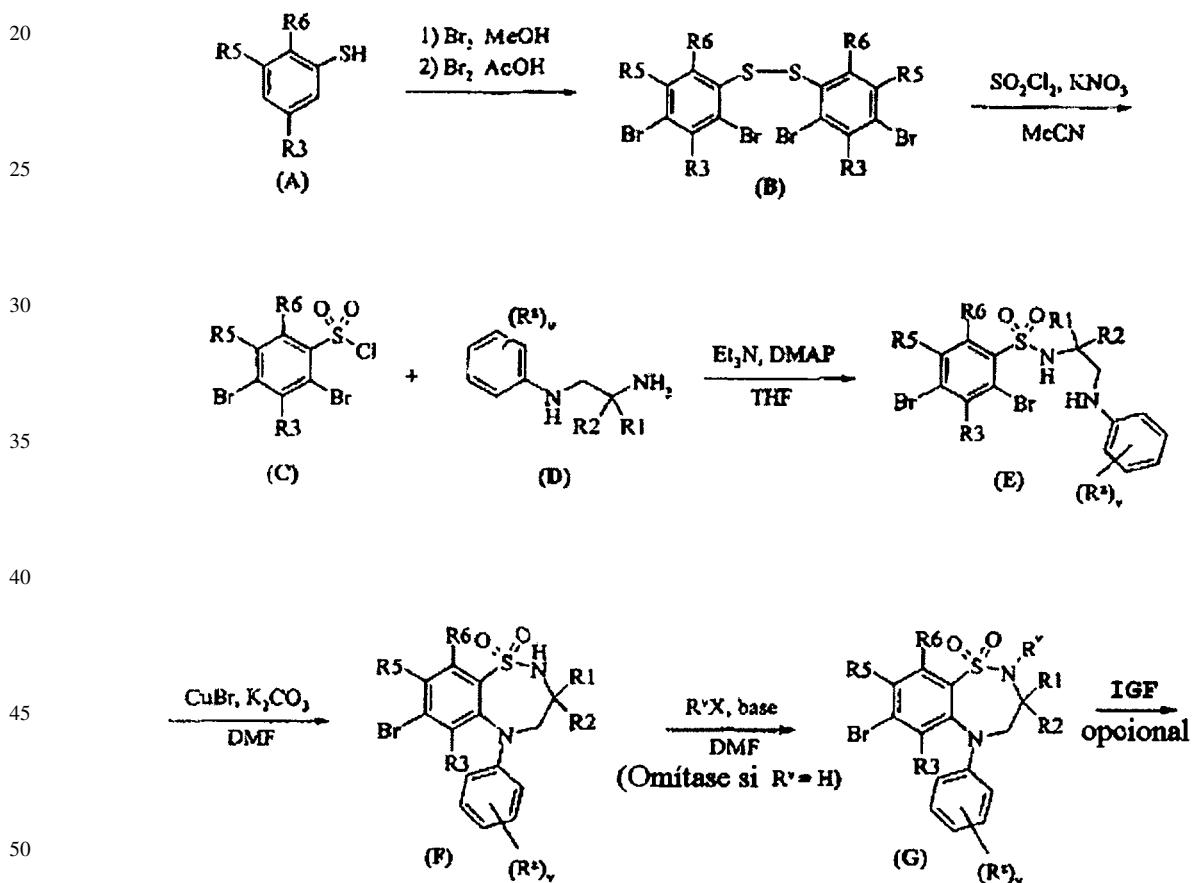
R^p, junto con el grupo -OC(O)-, al que está unido, forma un éster. Preferiblemente, R^p es metilo o etilo. Más 5 preferiblemente, R^p es metilo. En otro aspecto de la invención, R^p es alquilo C₁₋₆ o fenil-alquilo C₁₋₆, preferiblemente alquilo C₁₋₄ o bencilo, más preferiblemente t-butilo, metilo, etilo o bencilo.

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

10 Los sistemas anulares bicíclicos de la presente invención se pueden ensamblar según el Esquema Ia o Ib. La persona experta sabrá cómo obtener cualquiera de los intermedios identificados anteriormente; el valor de R⁴ o R⁵ en los siguientes esquemas se sustituirían con el grupo apropiado. Por ejemplo, para sintetizar un compuesto de fórmula (IIa), R⁴ sería HX en el siguiente esquema.

15

Esquema 1a

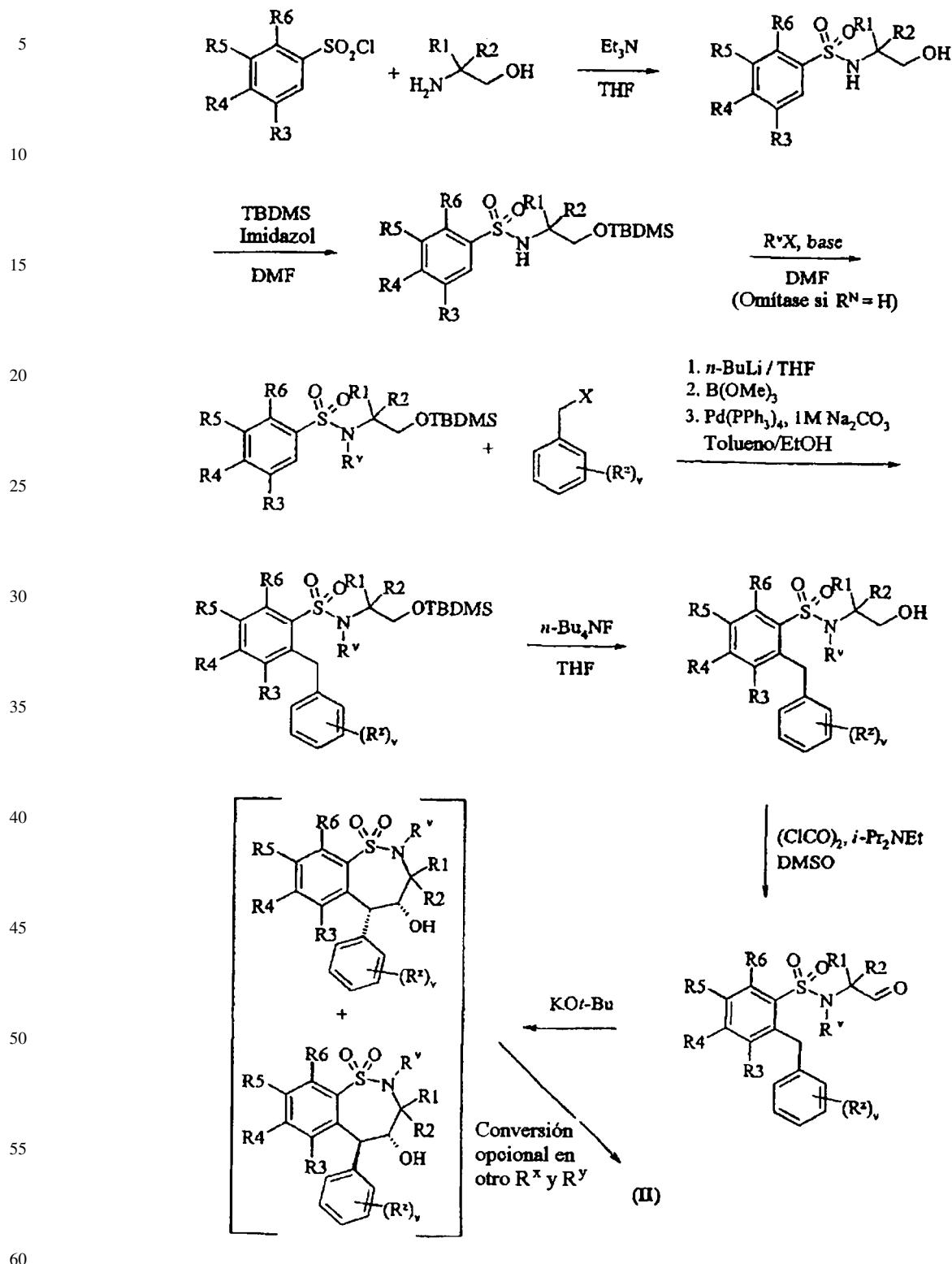


55 en el que IGF es la interconversión funcional del Br en otros valores de R⁴ usando procedimientos conocidos por la persona experta.

Los compuestos de fórmulas (A) y (D) están comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se 60 preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

65

Esquema 1b



Procedimiento 1)

Los compuestos de fórmulas (IIa) o (IIb) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (III) en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato sódico, o una base orgánica, tal como la base de Hunig, en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta la temperatura de refluxo, preferiblemente a o próxima a la temperatura de refluxo.

ES 2 278 045 T3

Los compuestos de fórmula (III) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica. Procedimiento 2) y Procedimiento 3) y Procedimiento 7): los ácidos y las aminas se pueden acoplar juntos en presencia de un agente de acoplamiento adecuado. Se pueden emplear, como reactivos adecuados de acoplamiento, los reactivos de acoplamiento de péptidos 5 estándares conocidos en la técnica, o, por ejemplo, carbonildiimidazol y dicitclohexilcarbodiimida, 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-*alquil*-piridinas, tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-*terc*-butilpiridina. Los disolventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se puede realizar convenientemente a una temperatura en el intervalo de -40 hasta 10 40°C.

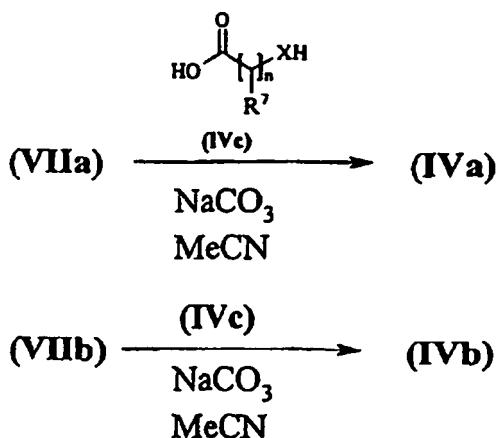
Los derivados de ácidos activados adecuados incluyen haluros de ácido, por ejemplo cloruros de ácido, y ésteres activos, por ejemplo ésteres pentafluorofenílicos. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en la técnica, por ejemplo se pueden hacer reaccionar en presencia de una base, tal como las descritas anteriormente, 15 y en un disolvente adecuado, tal como los descritos anteriormente. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura en el intervalo de -40 hasta 40°C.

Los compuestos de fórmulas (IVa) o (IVb), en las que X = -O-, -NR^a, -S-, se pueden preparar según el Esquema 2:

20

Esquema 2

25



30

35

40

en las que L en (VIIa) y (VIIb) es un grupo desplazable, por ejemplo bromo, cloro, fluoro, mesilo o tosilo, y en las 45 que X es -O-, -S-, NR^a (opcionalmente para -SO- y -SO₂- seguido de la etapa de oxidación del Procedimiento 1).

Los compuestos de fórmulas (IVa) y (IVb), en las que X es -SO- o -SO₂-, se pueden preparar oxidando los compuestos resultantes de fórmulas (IVa) y (IVb) a partir del Esquema 2, en las que X es -S-.

50

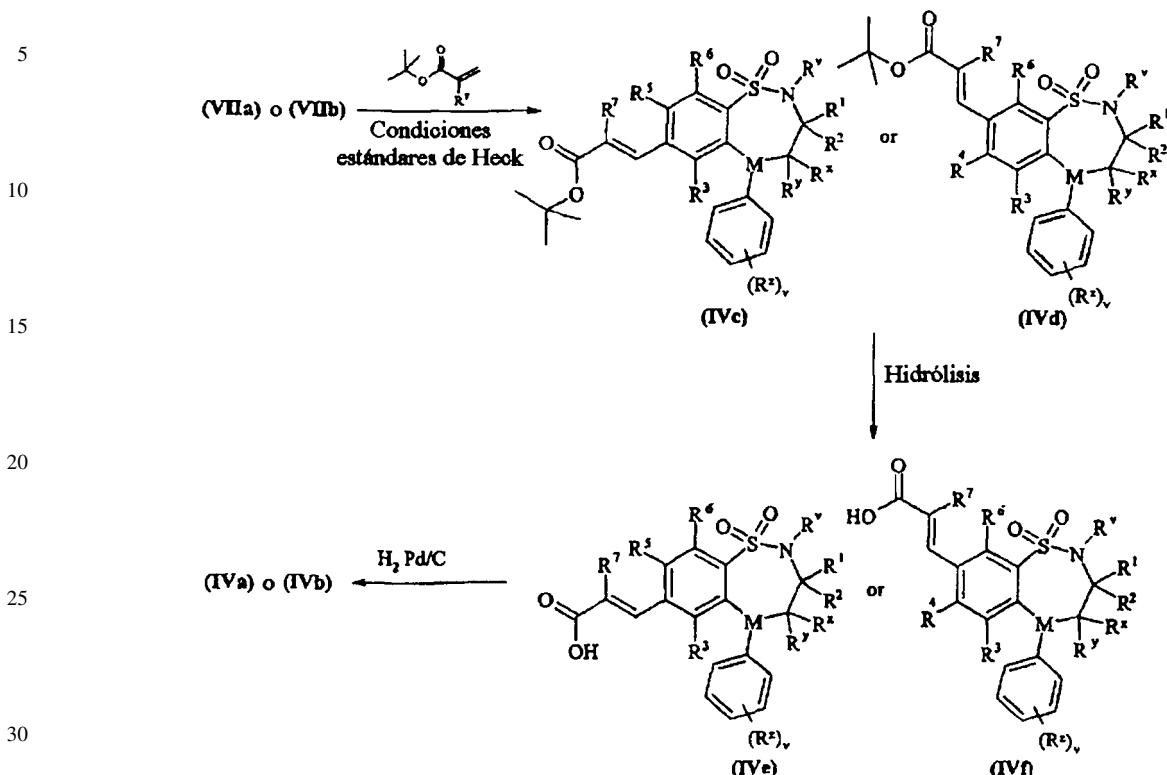
Los compuestos de fórmulas (Va) o (Vb), en las que X es -CH₂-, y n es 1, se pueden preparar según el Esquema 3.

55

60

65

Esquema 3



La persona experta apreciará que el esquema de reacción anterior se puede manipular para preparar los compuestos de fórmulas (Va) o (Vb) en las que n es 2 ó 3.

Los compuestos de fórmulas (XIa) o (XIb) se pueden preparar mediante manipulaciones conocidas por la persona experta en los procedimientos descritos aquí.

Los compuestos de fórmulas (IVc), (V), (VI), (XII) y (VII) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

Procedimiento 4)

Los compuestos de fórmulas (VIIa) y (VIIb) se pueden hacer reaccionar con tioles de fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como la base de Hunig, en presencia de un disolvente adecuado tal como DMF o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta la temperatura de refluxo.

Los compuestos de fórmulas (VIIa) y (VIIb) se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos anteriores para la preparación de los compuestos de fórmula (I), pero en la que uno de R^4 y R^5 es L.

Los compuestos de fórmula (VIII) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

Procedimiento 5) y Procedimiento 6)

Los ésteres de fórmulas (IXa), (IXb), (Xa) y (Xb) se pueden desproteger usando condiciones estándares tales como las descritas más abajo, por ejemplo se pueden desproteger con hidróxido sódico en metanol, a temperatura ambiente.

Los ésteres de fórmulas (IXa), (IXb), (Xa) y (Xb) se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos anteriores para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero en la que R^{11} o R^{15} es alcoxi C_{1-4} -carbonilo.

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes del anillo, en los compuestos de la presente invención, se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándares, o se pueden generar mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales, ya sea antes o inmediatamente después de los procedimientos mencionados anteriormente, y como tales se incluyen en el aspecto del procedimiento de la invención. Tales modificaciones y reacciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aro-

mática, la reducción de sustituyentes, la alquilación de sustituyentes y la oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la química. Los ejemplos particulares de las reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (por ejemplo tricloruro de aluminio), en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro hasta un grupo amino, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel, o mediante tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico, con calefacción; la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquil-sulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibles en los compuestos. Los casos en los que es necesaria la protección, o deseable, y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Un caso particular en el que se puede usar un grupo protector es en la protección del nitrógeno en la posición 2 del anillo benzotiadiazepínico, durante la síntesis de ciertos intermedios.

Se pueden usar grupos protectores convencionales según la práctica estándar (para una ilustración véase T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999). De este modo, si los agentes reaccionantes incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxcarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmethoxcarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo ariilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoilo o alcoxcarbonilo, o un grupo ariilo, se pueden eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmethoxcarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado 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 hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo ariilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmethyl, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoilo o un grupo ariilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio. Como alternativa, un grupo arilmethyl, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base, tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante 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, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

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

Como se estableció aquí anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibitoria de IBAT. Estas propiedades se puede evaluar, por ejemplo, usando un ensayo *in vitro* para estudiar el efecto sobre la captación de ácidos biliares en células transfundidas con IBAT (Smith L., Price-Jones M. J., Hugues K. T. y Jones N. R. A.; J Biomolecular Screening, 3, 227-230), o *in vivo* estudiando el efecto de la absorción de ácidos biliares marcados radiactivamente en ratones/ratas (Lewis M. C., Brieady L. E. y Root C., J., J Lip Res 1995, 36, 1098-1105).

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como un comprimido o cápsula, para inyección parenteral (que incluye la intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión) como una disolución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema, o para administración rectal como un supositorio.

ES 2 278 045 T3

En general, las composiciones anteriores se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,02-100 mg/kg, preferiblemente 0,02-50 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, contendrá habitualmente, por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg, particularmente 0,1-10 mg/kg. En otro aspecto, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,02-20 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado, de la vía particular de administración, y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia, la dosis óptima se puede determinar mediante el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, son inhibidores eficaces de IBAT, y en consecuencia son valiosos en el tratamiento de enfermedades asociadas con estados hiperlipidémicos.

De este modo, según este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso como un medicamento.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados dislipidémicos y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetaipoproteinemia (LDL elevado), hiperprebetaipoproteinemia (VLDL elevado), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de diferentes estados patológicos tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hipertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencias venosas periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías de grasa vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, engrosamiento de la íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de aterosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencias venosas periféricas, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

ES 2 278 045 T3

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar estados dislipidémicos y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetaipoproteinemia (LDL elevado), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL elevado), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar diferentes estados patológicos tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hipertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencias venosas periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías de grasa vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, engrosamiento de la íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar atherosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencias venosas periféricas, apoplejía y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Existen signos de que un inhibidor de IBAT puede ser potencialmente útil en el tratamiento y/o prevención de cálculos biliares. Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar y/o prevenir cálculos biliares en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

El tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico necesariamente variará dependiendo del hospedante tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad a tratar. Por ejemplo, se prevé una dosis unitaria en el intervalo de 0,1-50 mg/kg, preferiblemente 0,1-10 mg/kg.

La actividad inhibidora de IBAT definida aquí anteriormente se puede aplicar como una única terapia, o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos diferentes. Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, y una sustancia adicional inhibidora de IBAT, como se define aquí anteriormente, y un agente hipolipídico adicional, para el tratamiento conjunto de hiperlipidemia.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, se puede administrar en asociación con un inhibidor de HMG CoA-reductasa, con sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos. Los inhibidores adecuados de HMG CoA-reductasa, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos, son estatinas bien conocidas en la técnica. Las estatinas particulares son fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,SS)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de las mismas. Una estatina particular es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de la misma. Una estatina más particular es la sal cálcica de atorvastatina. Una estatina aún más particular es 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 farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo. Una estatina más particular es la sal cálcica de rosuvastatina.

En un aspecto adicional de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, se puede administrar en asociación con un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y/o un aglutinante de ácidos biliares, evitando de ese modo un posible riesgo de exceso de ácidos biliares en el colon provocado por la inhibición del sistema del transporte de ácidos biliares presentes en el ileón. Un exceso de ácidos biliares en los contenidos viscerales puede provocar diarrea. De este modo, la presente invención también proporciona un tratamiento de un posible efecto secundario, tal como diarrea, en pacientes durante la terapia que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, disminuirá, mediante esta acción, el colesterol endógeno disponible para la síntesis de ácidos biliares, y tiene un efecto aditivo en combinación con el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la reducción de los lípidos.

Los aglutinantes adecuados de ácidos biliares, para tal terapia de combinación, son resinas, tales como colestiramina y colesterolipol. Una ventaja es que la dosis del aglutinante de ácidos biliares se puede mantener más baja que la dosis terapéutica para el tratamiento de colesterolemia en un tratamiento individual que comprende solamente un aglutinante de ácidos biliares. También se podría evitar, mediante una dosis baja del aglutinante de ácidos biliares, cualquiera de los posibles efectos secundarios provocados por una mala tolerancia del paciente a la dosis terapéutica.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con un aglutinante de ácidos biliares.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con un aglutinante de ácidos biliares.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con un aglutinante de ácidos biliares.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

ES 2 278 045 T3

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares.

5 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares.

10 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

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

15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosis unitaria;
- b) un aglutinante de ácidos biliares, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

20 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosis unitaria;
- b) un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria;
- c) un aglutinante de ácidos biliares, en una tercera forma de dosificación unitaria; y
- d) un medio de recipiente para contener dichas primera, segunda y tercera formas de dosificación.

25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosis unitaria;
- b) un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria;
- c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

30 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosis unitaria;
- b) un aglutinante de ácidos biliares, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

35 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosis unitaria;

- 5 b) un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria;
- c) un aglutinante de ácidos biliares, en una tercera forma de dosificación unitaria; y
- d) un medio de recipiente para contener dichas primera, segunda y tercera formas de dosificación.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en 15 la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

25 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

30 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

35 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

40 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento terapéutico.

45 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento terapéutico.

50 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento terapéutico.

55 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable,

ES 2 278 045 T3

solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

- 5 -> un inhibidor de CETP (proteína de transferencia de ester de colesterol), por ejemplo los citados y descritos en el documento WO 00/38725, página 7, línea 22, hasta la página 10, línea 17, que se incorporan aquí como referencia;
- 10 -> un antagonista de la absorción del colesterol, por ejemplo azetidinonas tales como SCH 58235 y las descritas en el documento US 5.767.115, que se incorporan aquí como referencia;
- 15 -> un inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsomial), por ejemplo los descritos en Science, 282, 751-54, 1998, que se incorporan aquí como referencia;
- 20 -> un derivado de ácido fíbrico, por ejemplo clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato;
- 25 -> un derivado de ácido nicotínico, por ejemplo ácido nicotínico (niacina), acipimox y nericitrol;
- 30 -> un compuesto fitosterólico, por ejemplo estanoles;
- 35 -> probucol;
- 40 -> un compuesto contra la obesidad, por ejemplo orlistat (documento EP 129.748) y sibutramina (documentos GB 2.184.122 y US 4.929.629);
- 45 -> un compuesto antihipertensivo, por ejemplo un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueante andrenérgico, un bloqueante alfa-andrenérgico, un bloqueante beta-andrenérgico, un bloqueante alfa/beta-andrenérgico mixto, un estimulante andrenérgico, un bloqueante de los canales de calcio, un diurético o un vasodilator;
- 50 -> insulina;
- 55 -> sulfonilureas, incluyendo glibenclamida, tolbutamida;
- 60 -> metformina; y/o
- 65 -> acarbosa;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento terapéutico.

Los inhibidores de ACE particulares, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo, incluyendo metabolitos activos, que se pueden usar en combinación con un compuesto de fórmula (I), incluyen pero no se limitan a los siguientes compuestos: alaceprilo, alatriopril, altiopril cálcico, an-covenina, benazeprilo, hidrocloruro de benazeprilo, benazeprilat, benzoilcaptoprilo, captoprilo, captoprilo-cisteína, captoprilo-glutationa, ceranaprilo, ceranoprilo, ceronaprilo, cilazaprilo, cilazaprilat, delaprilo, delaprilo-diácido, enalapriilo, enalaprilat, enapriilo, epicaptoprilo, foroximitina, fosfenoprilo, fosenoprilo, fosenoprilo sódico, fasinoprilo, fasinoprilo sódico, fasinoprilat, ácido fasinoprilico, glicoprilo, hemorfina-4, idraprilo, imidaprilo, indolaprilo, indolaprilat, libenzapril, lisinopriilo, liciumina A, liciumina B, mixanprilo, moexiprilo, moexiprilat, moveltiprilo, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloruro de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, hidrocloruro de espirapril, spiraprilat, espiopril, hidrocloruro de espiopril, temocapriilo, hidrocloruro de temocapriilo, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabiciprilo, zabiciprilat, zofenoprilo y zofenoprilat. Los inhibidores de ACE preferidos para uso en la presente invención son ramiprilo, ramiprilat, lisinopriilo, enalapriilo y enalaprilat. Los inhibidores de ACE más preferidos para uso en la presente invención son ramiprilo y ramiprilat.

Los antagonistas de angiotensina II preferidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos, para uso en combinación con un compuesto de fórmula (I), incluyen, pero no se limitan a, los compuestos: candesartán, candesartán cilexetilo, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán. antagonistas de angiotensina II particularmente preferidos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en la presente invención, son candesartán y candesartán cilexetilo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, se puede administrar en asociación con un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos. Los agonistas de PPAR alfa y/o gamma adecuados, las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos, son bien conocidos en la técnica. Éstos incluyen los compuestos descritos en los docu-

mentos WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes enumeradas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527, todos los cuales se incorporan aquí como referencia. Particularmente, un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a WY-14643, 5 clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, GW 9578, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, eglitazona, proglitazona, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 y GW 2433. Particularmente, un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}-etoxi)fenil]propanoico, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los agonistas de PPAR alfa y/o gamma adecuados adicionales son NN622/Ragaglitzar y BMS 298585.

10 Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar, a dicho animal, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con 15 una cantidad eficaz de un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende 20 administrar, a dicho animal, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

25 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende:

- 35 a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o 40 un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende:

- 45 a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o 50 un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

55 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

60 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

65 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de

ES 2 278 045 T3

tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento terapéutico.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de los mismos, también son 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 inhibidores de 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 intermedios descritos aquí son nuevos, y de este modo se proporcionan como una característica adicional de la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmulas (IXa), (IXb), (Xa) y (Xb) muestran actividad inhibidora de IBAT cuando se ensayan en los ensayos *in vitro* citados anteriormente, y de este modo se reivindican como una característica de la invención.

De este modo, en una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De este modo, según este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso como un medicamento.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

En las otras características anteriores de la composición farmacéutica, del procedimiento, del método, del uso y de la fabricación de medicamentos, también se aplican las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritas aquí.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora en los siguientes ejemplos no limitantes, en los que se pueden usar, cuando sea apropiado, técnicas estándares conocidas por el químico experto, y técnicas análogas a las descritas en estos ejemplos, y en los que, excepto que se establezca de otro modo:

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria a vacío, y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de la eliminación de sólidos residuales, tales como agentes secantes, mediante filtración;

ES 2 278 045 T3

- (ii) todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, típicamente en el intervalo de 18-25°C, con disolventes de grado HPLC en condiciones anhidras, excepto que se establezca de otro modo;
- 5 (iii) la cromatografía en columna (mediante el procedimiento ultrarrápido) se realizó sobre gel de sílice de 40-63 µm (Merck);
- (iv) los rendimientos se dan para ilustración solo, y no son necesariamente los máximos obtenibles;
- 10 (v) las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron generalmente mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) y técnicas espectrales de masas; los valores de los desplazamientos químicos de la resonancia magnética se midieron en CD₃OD deuterado (excepto que se establezca de otro modo), en la escala delta (ppm campo abajo de tetrametilsilano); se dan los datos de protón, excepto que se establezca de otro modo; los espectros se registraron en un espectrómetro Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz o en un Varian Inova-500 MHz; y las multiplicidades de los picos se muestran según lo siguiente: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; tt, triple triplete; q, cuartete; tq, triple cuartete; m, multiplete; br, ancho; los LCMS se registraron en una aparato Waters ZMD, LC columna xTerra MS C₈ (Waters), detección con un dispositivo equipado con un conjunto de diodos detectores HP 1100 MS; los espectros de masas (MS) (bucle) se registraron en un aparato VG Platform II (Fisons Instruments), equipado con un conjunto de diodos detectores HP-1100 MS; excepto que se establezca de otro modo, el ión másico dado es (MH⁺);
- 15 (vi) excepto que se especifiquen otros detalles en el texto, la cromatografía de líquidos analítica de altas prestaciones (HPLC) se realizó en Prep LC 2000 (Waters), Kromasil C₈, 7 µm, (Akzo Nobel); MeCN y agua desionizada 100 mM de acetato de amonio como fases móviles, con una composición adecuada;
- 20 (vii) por lo general, los intermedios no se caracterizaron completamente, y la pureza se evaluó mediante cromatografía de capa fina (TLC), HPLC, análisis por infrarrojos (IR), MS o RMN;
- 25 (viii) cuando las disoluciones se secaron, el agente secante fue sulfato de sodio;
- 30 (ix) cuando se cita una columna "ISOLUTE", esto significa una columna que contiene 2 g de sílice, estando la sílice contenida en una jeringuilla desecharable de 6 ml, y soportada mediante un disco poroso de 54 Å de tamaño de poros, obtenida de International Sorbent Technology con el nombre "ISOLUTE"; "ISOLUTE" es una marca registrada;
- 35 (x) las siguientes abreviaturas se pueden usar aquí en lo anterior o en lo sucesivo:

DCM diclorometano;

40 DMF N,N-dimetilformamida;

TFA ácido trifluoroacético;

45 TBTU tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

EtOAc acetato de etilo; y

50 MeCN acetonitrilo.

Ejemplo 1

*1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-(*N*-(*R*)-α-[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

55 Se añadió (*R*)-α-[*N*-(t-butoxicarbonilmetil)-carbamoil]bencilamina (Método 5; 0,013 g, 4,82*10⁻⁵ moles) y *N*-metilmorfolina (0,015 ml, 1,48*10⁻⁴ moles) a una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 2; 0,020 g, 3,71*10⁻⁵ moles) en DCM (4 ml). La mezcla se agitó durante 5 min., y después se añadió TBTU (0,015 g, 4,82*10⁻⁵ moles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, y después se añadió TFA (1,5 ml). Después de 1 hora, la disolución se diluyó con tolueno antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un tampón de MeCN/acetato de amonio, y se liofilizó para dar el compuesto del título en 0,026 g (96%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,60-0,80 (m, 6H), 0,80-1,60 (m, 12H), 3,30 (dd (AB), 1H), 3,45 (dd (AB), 1H), 3,85 (br s, 2H), 4,70 (d (AB), 1H), 4,75 (d (AB), 1H), 5,60 (d, 1H), 6,90-7,50 (m, 12H), 8,00-8,10 (m, 1H), 8,55 (d, 1H).

ES 2 278 045 T3

Ejemplo 2

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

5 Se añadió (R)- α -[N-(t-butoxicarbonilmetil)-carbamoil]bencilamina (Método 5; 0,012 g, $4,54 \times 10^{-5}$ moles) y *N*-metilmorfolina (0,015 ml, $1,48 \times 10^{-4}$ moles) a una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 3; 0,016 g, $3,16 \times 10^{-5}$ moles) en DCM (4 ml). La mezcla se agitó durante 5 min., y después se añadió TBTU (0,015 g, $4,82 \times 10^{-5}$ moles). La mezcla de reacción se agitó toda la
10 noche, y después se añadió TFA (1,5 ml). Después de 1 hora, la disolución se diluyó con tolueno, antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un tampón de MeCN/acetato de amonio, y se liofilizó para dar el compuesto del título en 0,018 g (82%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,65-0,80 (m, 6H), 0,85-1,60 (m, 12H), 2,10 (s, 3H), 3,65 (dd (AB), 1H), 3,75 (dd (AB), 1H), 3,85 (br s, 2H), 4,65 (d (AB), 1H), 4,75 (d (AB), 1H), 5,60 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,90-7,50 (m, 11H), 8,45 (d, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H).

15

Ejemplo 3

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)-(α-[N-2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

20 Se añadió ácido 2-[(2*R*)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-etanoil]amino etanosulfónico (Método 6; 0,033 g, $1,20 \times 10^{-4}$ moles) y *N*-metilmorfolina (0,041 ml, $3,72 \times 10^{-4}$ moles) a una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 2; 0,050 g, $9,27 \times 10^{-5}$ moles) en DMF (6 ml). La mezcla se agitó durante 10 min., y después se añadió TBTU (0,039 g, $1,21 \times 10^{-4}$ moles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un tampón de MeCN/acetato de amonio, y se liofilizó para dar el compuesto del título en 0,039 g (53%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,60-0,80 (m, 6H), 0,80-1,60 (m, 12H), 2,40-2,60 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 2H), 3,85 (br s, 2H), 4,70 (d (AB), 1H), 4,75 (d (AB), 1H), 5,25 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85-7,80 (m, 10H), 8,15-8,25 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,40 (br s, 1H).

Ejemplo 4

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

25 Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 3; 0,050 g, 0,099 mmoles), *N*-(2*R*)-2-amino-2-feniletanoil]-*o*-(*t*-butilo)-L-serinato de *t*-butilo (Método 14; 0,042 g, 0,120 mmoles) y *N*-metilmorfolina (0,033 ml, 0,299 mmoles), en DCM (4 ml), se agitó a RT durante 10 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,041 g, 0,128 mmoles). Después de 8 h, la conversión estaba terminada; m/z: 839,7. Se añadió TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La disolución se transfirió a un embudo de separación, y se lavó dos veces con agua, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de 40-60% de MeCN en tampón de acetato de amonio 0,1 M. El compuesto del título se obtuvo en 0,045 g (63%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,60-0,80 (6H, m), 0,85-1,60 (12H, m), 2,10 (3H, s), 3,40-3,65 (2H, m), 3,85 (2H, br s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,70 (1H, d(AB)), 4,75 (1H, d(AB)), 5,70 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,85-7,50 (12H, m), 8,50 (1H, d), 8,60 (1H, d); m/z: 839,7.

Ejemplo 5

30 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-(*R*-(α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 0,055 g, 0,086 mmoles), hidrocloruro del éster 1,1-dimetiletilíco de L-alanina (0,017 g, 0,098 mmoles) y *N*-metilmorfolina (0,028 ml, 0,254 mmoles), en DCM (5 ml), se agitó a RT durante 10 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,033 g, 0,103 mmoles). Después de 16 h, la conversión estaba terminada; m/z: 767,4. Se añadió TFA (2,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La disolución se diluyó con tolueno, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de 40-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. El compuesto del título se obtuvo en 0,044 g (72%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz): 0,70-0,85 (6H, m), 0,90-1,70 (12H, m), 1,30 (3H, d), 2,10 (3H, s), 3,95 (2H, br s), 4,25-4,40 (1H, m), 4,60 (1H, d(AB)), 4,65 (1H, d (AB)), 5,60 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,95-7,50 (11H, m); m/z: 767,4.

ES 2 278 045 T3

Ejemplo 6

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 0,055 g, 0,086 mmoles), hidrocloruro del éster 1,1-dimetiletilílico del ácido (2S)-2-amino-butanoico (0,020 g, 0,102 mmoles) y N-metilmorfolina (0,035 ml, 0,316 mmoles), en DCM (5 ml), se agitó a RT durante 10 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,036 g, 0,112 mmoles). Después de 19 h, se añadieron hidrocloruro del éster 1,1-dimetiletilílico del ácido (2S)-2-amino-butanoico (0,020 g, 0,102 mmoles), N-metilmorfolina (0,035 ml, 0,316 mmoles) y TBTU (0,036 g, 0,112 mmoles) adicionales. Después de 68 h, la conversión estaba terminada; m/z: 781,5. Se añadió TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h, y después se añadió TFA (2 ml) adicional. Después de 18 h, la reacción estaba terminada. La disolución se transfirió a un embudo de separación y se lavó dos veces con agua, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de 40-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. El compuesto del título se obtuvo en 0,026 g (41%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,65 (3H, t), 0,65-0,80 (6H, m), 0,85-1,75 (14H, m), 2,10 (3H, s), 3,80 (2H, br s), 3,95-4,10 (1H, m), 4,65 (1H, d(AB)), 4,75 (1H, d (AB)), 5,65 (1H, d), 6,55 (1H, s), 6,85-7,50 (12H, m), 8,50 (1H, d), 8,60 (1H, d); m/z 781,5.

Ejemplo 7

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil)-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 0,055 g, 0,086 mmoles), éster terc-butílico de S-metil-L-cisteína (Pestic. Sci.; EN; 45; 4; 1995; 357-362; 0,020 g, 0,105 mmoles) y N-metilmorfolina (0,035 ml, 0,317 mmoles), en DCM (5 ml), se agitó a RT durante 10 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,036 g, 0,112 mmoles). Después de 19 h, se añadieron éster terc-butílico de S-metil-L-cisteína (0,020 g, 0,105 mmoles), N-metilmorfolina (0,035 ml, 0,317 mmoles) y TBTU (0,036 g, 0,112 mmoles) adicionales. Después de 68 h, la conversión estaba terminada; m/z: 811,6 (M-1)⁻. Se añadió TFA (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h, y se añadió TFA adicional (1,5 ml). Después de 18 h, la reacción estaba terminada. La disolución se transfirió a un embudo de separación y se lavó dos veces con agua, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de 40-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. El compuesto del título se obtuvo en 0,042 g (65%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,65-0,80 (6H, m), 0,85-1,60 (12H, m), 1,85 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,60-2,80 (2H, m), 3,80 (2H, br s), 4,20-4,35 (1H, m), 4,65 (1H, d(AB)), 4,75 (1H, d(AB)), 5,65 (1H, d), 6,55 (1H, s), 6,85-7,50 (12H, m), 8,45 (1H, d), 8,65 (1H, d).

Ejemplo 8

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-carbamoietyl)carbamoil]bencil)-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se añadieron sucesivamente N-metilmorfolina (0,034 ml, 0,314 mmoles), TBTU (0,033 g, 0,103 mmoles) y monohidrocloruro del éster 1,1-dimetiletilílico de L-asparagina (0,021 g, 0,093 mmoles) a una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxi-bencil)-carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 0,050 g, 0,078 mmoles) en DCM (5 ml). Después de 2 h, aún quedaba material de partida, y se añadieron N-metilmorfolina (0,035 ml, 0,314 mmoles) y TBTU (0,033 g, 0,103 mmoles) adicionales. Después de 12 h, la conversión estaba terminada; m/z: 810,5. La disolución se diluyó con agua (~5 ml), y después se extrajo tres veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM (5 ml) y TFA (2,5 ml), y la disolución se agitó durante 21 horas. La disolución se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de 40-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. El compuesto del título se obtuvo en 0,022 g (37%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,60-0,80 (6H, m), 0,80-1,60 (12H, m), 2,10 (3H, s), 2,25-2,70 (2H, m), 3,80 (2H, br s), 4,35-4,45 (1H, m), 4,65 (1H, d(AB)), 4,75 (1H, d(AB)), 5,60 (1H, d), 6,55 (1H, s), 6,70-7,60 (14H, m), 8,45 (1H, d), 8,55-8,70 (1H, m); m/z 810,5.

Ejemplo 9

Sal amónica de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]4-hidroxibencil)-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 3 partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 3; 43 mg, 0,085 mmoles). El disolvente se evaporó después de 3 horas, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna C8, 50 x 250 mm) usando como eluyente un gradiente (40/60 a 60/40) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio. La liofilización produjo 38 mg (rendimiento 57%) del compuesto del título. RMN (400 MHz): 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m,

ES 2 278 045 T3

6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,55-3,7 (m, 2H), 3,95 (br s, 2H), 4,6 (ABq, 2H), 5,35 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,4 (m, 7H), 8,15 (t, 1H); m/z: 763.

Ejemplo 10

5 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoil-metoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoil-metoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 50 mg, 0,076 mmoles) en DCM (4 ml). Se añadieron sucesivamente éster terc-butílico de glicina (12 mg, 0,091 mmoles), 2,6-lutidina (20 μ l, 0,15 mmoles) y TBTU (30 mg, 0,091 mmoles). Después de 3 h, se añadió DMF (2 ml), y se obtuvo una disolución clara. Se añadieron éster terc-butílico de glicina (0,04 mmoles), 2,6-lutidina (0,15 mmoles) y TBTU (2 x 0,03 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró y después se extrajo entre KHSO_4 acuoso (0,05 M, pH = 1) y EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite que contiene el éster terc-butílico del compuesto del título. M/z: 769 y 786 (M + 18 (NH_4^+)). Se añadieron DCM (4 ml) y TFA (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, y después se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C8 (50 x 250 mm) usando como eluyente un gradiente (20/80 a 50/50) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio. La liofilización produjo el compuesto del título en 52% (28 mg). RMN (400 MHz) 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,9 (ABq, 2H), 3,95 (br s, 2H), 4,6 (ABq, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,4 (m, 7H); m/z: 730 (M+18 (NH_4^+)).

Ejemplo 11

25 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil)-carbamoil-metoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 50 mg, 0,076 mmoles) e hidrocloruro de L-alaninato de terc-butilo. Se confirmó el éster terc-butílico intermedio del compuesto del título. M/z: 783 y 800 (M + 18 (NH_4^+))). La hidrólisis y la purificación mediante HPLC preparativa produjeron el compuesto del título en 20 mg (rendimiento 37%). RMN (400 MHz) 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,3 (d, 3H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,35 (q, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,4 (m, 7H); m/z: 744.

Ejemplo 12

35 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-hidroxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil)-carbamoilmoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 50 mg, 0,076 mmoles) e hidrocloruro de *o*-(terc-butílico)-L-serinato de terc-butilo. Se confirmó el éster intermedio; m/z: 755. La hidrólisis y la purificación mediante HPLC preparativa produjeron el compuesto del título en 19 mg (rendimiento 33%). M/z: 743 (M+1). RMN (400 MHz): 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,65-3,8 (m, 2H), 3,95 (br s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,5 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,4 (m, 7H).

Ejemplo 13

50 *Sal amónica de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]bencil)-carbamoilmoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) en 3 ml de DCM. Se añadió taurina tetrabutil-amónica (88 mg, 0,236 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió TBTU (30 mg, 0,093 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche. La disolución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C8 (50 x 250 mm). Como eluyente se usó un gradiente (20/80 a 60/40) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio. La liofilización produjo 43 mg de una mezcla de productos, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (5 g) usando como eluyente un gradiente de 3-20% de MeOH en DCM. Se recogieron las fracciones que contienen el compuesto del título, y se concentraron. Se añadieron MeOH y agua, y la liofilización produjo 17 mg (rendimiento 29%). RMN (400 MHz) 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,85-3,0 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,95 (br s, 2H), 4,6 (ABq, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,45 (m, 10H); m/z: 747.

65

ES 2 278 045 T3

Ejemplo 14

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoyl]bencil)-carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoylmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) en 1 ml de DMF y 1 ml de DCM. Se añadieron éster *terc*-butílico de *o-terc*-butil-(L)-treonina (22 mg, 0,095 mmoles) y *N*-metilmorfolina (17 μ l, 0,154 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió TBTU (30 mg, 0,093 mmoles), y la disolución se agitó durante 2 horas y se concentró. Se añadió DCM (20 ml), y la disolución se lavó con 10 ml de salmuera, se secó y se concentró hasta 3 ml. Se confirmó el éster intermedio; m/z: 853. Se añadió TFA (0,5 ml), y la disolución se agitó toda la noche. Adicionalmente, se añadieron 0,5 ml de TFA y, después de 3 h, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C8 (50 x 250 mm). Se usó como eluyente un gradiente (20/80 a 60/40) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio. La liofilización dio el compuesto del título con un rendimiento de 61% (36 mg). RMN (400 MHz) 0,8 (t, 6H), 0,9 (d, 3H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,15-7,4 (m, 6H), 7,5 (d, 2H); m/z: 741.

Ejemplo 15

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoyl]bencil)-carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoylmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) en 2 ml de DMF. Se añadieron (L)-valinato de *terc*-butilo (20 mg, 0,095 mmoles) y *N*-metilmorfolina (17 μ l, 0,154 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió TBTU (30 mg, 0,093 mmoles), y la disolución se agitó toda la noche. Se añadieron *N*-metilmorfolina (8 μ l, 0,078 mmoles) y TBTU (3 x 5 mg, 0,047 mmoles) adicionales, y la mezcla se agitó toda la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (2 g) usando como eluyente EtOAc:hexano (3:7). La fracción recogida se lavó con 5% de NaHCO₃ (10 ml), 0,1 M de KHSO₄ (15 ml) y con salmuera, antes de secarla y concentrarla. Se confirmó el éster *terc*-butílico intermedio del compuesto del título; m/z: 812 (M + 18 (NH₄⁺)). Se añadieron DCM (4 ml) y TFA (1,5 ml), y las mezclas se agitaron toda la noche, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna C8 (50 x 250 mm). Como eluyente se usó un gradiente (20/80 a 60/40) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio. La liofilización dio el compuesto del título con un rendimiento de 31% (18 mg). RMN (400 MHz) 0,65-0,85 (m, 12H), 0,95-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,3 (d, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,25-7,4 (m, 6H), 7,5 (d, 2H); m/z: 739.

Ejemplo 16

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-3-metilbutil)carbamoyl]bencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento dado en el Ejemplo 15, partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoylmetoxi]-3,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) y (L)-leucinato de *terc*-butilo (21 mg, 0,095 mmoles). Se eliminó la DMF y se añadieron 20 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (5%, 10 ml), 0,1 M de KHSO₄ (15 ml) y con salmuera antes de secar y concentrar. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida como se describió. Se confirmó el éster *terc*-butílico intermedio del compuesto del título; m/z: 826 (M + 18 (NH₄⁺)). La hidrólisis y la purificación mediante HPLC preparativa dieron el compuesto del título con un rendimiento del 21% (12 mg). RMN (400 MHz) 0,7 (dd, 6H), 0,75-0,85 (m, 6H), 0,95-1,2 (m, 6H), 1,25-1,7 (m, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,25-7,4 (m, 6H), 7,5 (d, 2H); m/z: 753.

Ejemplo 17

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((1-(S)-1-carboxi-2-(S)-2-metilbutil)carbamoyl]bencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento dado en el Ejemplo 15, partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoylmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) y (L)-iso-leucinato de *terc*-butilo (21 mg, 0,095 mmoles). Se eliminó la DMF, y se añadieron 20 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (5%, 10 ml), 0,1 M de KHSO₄ (15 ml) y con salmuera, antes de secar y evaporar. No se realizó ninguna purificación mediante cromatografía ultrarrápida. Se confirmó el éster *terc*-butílico intermedio del compuesto del título; m/z: 809. La hidrólisis y purificación mediante HPLC preparativa dieron el compuesto del título con un rendimiento de 37% (22 mg). RMN (400 MHz) 0,65-1,4 (m, 22H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,6 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,25-7,4 (m, 6H), 7,45 (d, 2H); m/z: 753.

ES 2 278 045 T3

Ejemplo 18

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboximethoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 3; 295 mg, 0,58 mmoles) en 10 ml de DCM. Se añadieron sucesivamente 4-(1-(R)-t-butoxicarbonil-1-amino-metil)-fenol (Método 7; 160 mg, 0,72 mmoles), 2,6-lutidina (140 μ l, 1,20 mmoles) y TBTU (230 mg, 0,72 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h. Adicionalmente, se añadió 4-(1-(R)-t-butoxicarbonil-1-aminometil)fenol (10 mg, 0,04 mmoles), y la agitación se continuó durante 2 h. Se añadió DCM (20 ml), y la disolución se lavó con NaHCO₃ (5%, 20 ml), KHSO₄ (0,3 M; 20 ml), con salmuera (20 ml), antes de secarla y concentrarla hasta un volumen de 10 ml. Se confirmó el éster terc-butílico del compuesto del título; m/z: 729 (M + 18 (NH_4^+)). Se añadió TFA (1,3 ml), y la mezcla se agitó durante 4,5 h, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C8 (50 x 500 mm) y un gradiente (40/60 hasta 70/30 durante 40 min.) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio, como eluyente. La liofilización dio el compuesto del título con un 77,5% (302 mg). RMN (400 MHz) 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,6 (ABq, 2H), 5,3 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,4 (m, 7H); m/z: 673 (M+18 (NH_4^+)).

Ejemplo 19

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-4-aminobutil)carbamoil]bencil]-carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-{N-[(S)-1-(t-butoxicarbonil)-4-(benciloxy-carbo-nilamino)butil]carbamoil}bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 8; 0,006 mg) en DCM (0,2 ml), se añadió TFA (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DCM y el TFA se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, usando como eluyente MeCN/tampón de NH₄⁺ 50/50. Se evaporó el acetonitrilo, y la liofilización dio el compuesto del título con un rendimiento de 37% (21,9 mg). M/z: 754,4 y 752,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 20

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-{N-[(S)-1-carboxi-4-(benciloxy-carbonilamino)butil]carbamoil}bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-{N-[(S)-1-(t-butoxicarbonil)-4-(benciloxy-carbo-nilamino)butil]carbamoil}bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 8; 0,006 mg) en DCM (0,1 ml), se añadió TFA (0,15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DCM y el TFA se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente MeCN/tampón de NH₄⁺ 55/45. Se evaporó el acetonitrilo, y la liofilización dio el compuesto del título con un rendimiento de 35% (2 mg). M/z: 888,7 y 886,7 (M-H)⁻.

Ejemplo 21

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-((S)-2-carboxipirrolidin-1-ilcarbonil)bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[S]-2-(t-butoxicarbonil)pirrolidin-1-il-carbo-nil)bencil]carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 10; 41 mg, 0,052 mmoles) en DCM:TFA 4:1 (3 ml), y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente (5/95 hasta 100/0) de acetonitrilo/tampón de acetato de amonio. Se obtuvieron 26,5 mg (70%) del compuesto del título tras la liofilización. M/z 737,3034.

Ejemplo 22

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-[N-(carboximetil)-N-metilcarbamoil]bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-(t-butoxicarbonilmetil)-N-metilcarbamoil]bencil]carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 11) mediante el método del Ejemplo 21. RMN (500 MHz, 2 rotámeros, mezcla 3:1): Rotámero principal: 0,8 (br t, 6H), 1,0-1,24 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,51 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 3,0 (s, 3H) 3,75-4,21 (m, 4H), 4,60 (ABq, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16-7,28 (m, 3H), 7,3-7,45 (m, 5H), 7,48 (br d, 2H), picos adicionales del rotámero minoritario en 2,14 (s), 3,0 (s), 4,56 (Abq), 5,81 (s), 6,61 (br s); m/z 711,4.

ES 2 278 045 T3

Ejemplo 23

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(1-(R)-2-(R)-1-carboxi-1-hidroxiprop-2-il)carbamoil]-benzil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(1-(R)-2-(R)-1-(t-butoxicarbonil)-1-hidroxi-prop-2-il)-carbamoil)bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 12) mediante el método del Ejemplo 21. M/z 741,3.

Ejemplo 24

Sal amónica de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(sulfometil)carbamoil]bencil]carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles), ácido aminometanosulfónico (15 mg, 0,088 mmoles) y N-metilmorfolina (17,2 μ L, 0,156 mmoles) en DMF (2 ml). Se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (35 mg, 0,103 mmoles), y la mezcla se calentó durante 15 minutos a 60°C. Despues de retirar el calentamiento, se añadió TBTU (45 mg, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 40 minutos, y después a 60°C durante una hora. Despues de agitar toda la noche, se añadieron 35 mg de TBTU. Despues de 6 horas, se añadieron 29 mg de TBTU en pequeñas porciones, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida. El producto se purificó usando HPLC preparativa, usando como eluyente un gradiente (5/95 a 100/0) de acetonitrilo/tampón de acetato de amonio, para dar 10 mg (17%) del compuesto del título como una sal amónica. RMN (600 MHz) 0,77 (br t, 6H), 0,97-1,22 (m, 6H), 1,24-1,48 (m, 4H), 1,51-1,68 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 3,7-4,18 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,62 (ABq, 2H), 5,62 (s, 1H), 6,58 (br s, 1H), 7,02 (br t, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 6H), 7,45 (d, 2H); m/z 732,9.

Ejemplo 25

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -(t-butoxicarbonil)bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 9; 762 mg, 1,09 mmoles) en una mezcla de TFA (6,65 ml) y trietilsilano (0,350 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, y después se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo (714 mg). RMN (500 MHz): 0,8 (br t, 6H), 0,96-1,25 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,8-4,15 (m, 2H), 4,66 (ABq, 2H), 5,49-5,53 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 8H), 8,35 (d, NH); m/z 640,2.

Ejemplo 26

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 100 mg, 0,152 mmoles) en 3 ml de DMF. Se añadieron éster *terc*-butílico de *o-terc*-butil-(L)-treonina (50 mg, 0,216 mmoles) y N-metilmorfolina (34 μ L, 0,309 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió TBTU (60 mg, 0,187 mmoles), y la disolución se agitó durante 30 min. Se añadió ácido fórmico (1-2 gotas), y la mezcla se extrajo entre EtOAc y agua. La fase acuosa se lavó con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2% de NaHCO₃, con salmuera, se secaron y se concentraron. Se confirmó el éster *terc*-butílico intermedio del compuesto del título; m/z: 869. Se añadieron DCM (3 ml) y TFA (0,5 ml), y la disolución se agitó toda la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C8 (50 x 250 mm). Se usó como eluyente un gradiente (20/80 a 50/50) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio. La liofilización dio el compuesto del título con un rendimiento de 61% (71 mg). RMN (400 MHz) 0,78 (t, 6H), 0,93 (d, 3H), 1,0-1,22 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,52 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,63 (ABq, 2H), 5,53 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,23-7,37 (m, 5H); m/z: 757.

Ejemplo 27

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil]carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 70 mg, 0,108 mmoles) y (L)-valinato de *terc*-butilo (31 mg, 0,148 mmoles). Se confirmó el éster *terc*-butílico intermedio del compuesto del título. M/z: 811. La hidrólisis y purificación mediante HPLC preparativa produjeron compuesto del título en 56 mg (rendimiento 69%). RMN (400 MHz) 0,7-0,75 (m, 16H), 0,79 (t, 6H),

ES 2 278 045 T3

0,96-1,24 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,54-1,7 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,54 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,23-7,37 (m, 5H); m/z: 755.

5 Ejemplo 28

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil)-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

10 El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 36 mg, 0,054 mmoles) e hidrocloruro de (L)-norvalinato de terc-butilo (16 mg, 0,076 mmoles). Se confirmó el éster terc-butílico intermedio del compuesto del título. M/z: 811. La hidrólisis y purificación mediante HPLC preparativa produjeron el compuesto del título en 23 mg (rendimiento 56%). RMN (400 MHz) 0,7-15 0,85 (m, 9H), 0,97-1,22 (m, 8H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,5-1,8 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,6 (ABq, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,23-7,37 (m, 5H); m/z: 755.

Ejemplo 29

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

20 Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoil-metoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 0,075 g, 0,114 mmoles), hidrocloruro del éster 1,1-dimetiletilfílico del ácido (2S)-2-amino-butanoico (0,031 g, 0,160 mmoles) y N-metilmorfolina (0,050 ml, 0,457 mmoles), en DMF (4 ml), se agitó a RT durante 10 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,048 g, 0,149 mmoles). Después de 1 h, la conversión en el éster estaba terminada. M/z: 797,4. La disolución se diluyó con tolueno, y después se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM (5 ml) y TFA (2 ml), y la mezcla se agitó durante 7 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente de 20-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio, como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en 0,056 g (66%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,70 (3H, t), 0,70-0,80 (6H, m), 0,85-1,75 (14H, m), 2,10 (3H, s), 3,80 (2H, br s), 4,00-4,15 (1H, m), 4,65 (1H, d(AB)), 4,70 (1H, d(AB)), 5,50 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,65-7,40 (11H, m), 8,35 (1H, d), 8,50 (1H, d), 9,40 (1H, br s).

Ejemplo 30

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

25 Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoil-metoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 0,075 g, 0,114 mmoles), éster terc-butílico de S-metil-L-cisteína (Pestic. Sci.; EN; 45; 4; 1995; 357-362; 0,031 g, 0,160 mmoles) y N-metilmorfolina (0,050 ml, 0,457 mmoles), en DMF (4 ml), se agitó a RT durante 10 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,048 g, 0,149 mmoles). 30 Después de 1 h, la conversión en el éster estaba terminada. M/z: 829,5. La mezcla de reacción se diluyó con ácido fórmico (15 ml), y se agitó a 50°C durante 17 h. La disolución se diluyó con tolueno, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente de 20-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio, como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en 0,070 g (79%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,605-0,80 (6H, m), 0,80-1,60 (12H, m), 1,85 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,60-2,80 (2H, m), 3,85 (2H, br s), 4,15-4,30 (1H, m), 4,65 (1H, d(AB)), 4,70 (1H, d(AB)), 5,50 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,60-7,35 (11H, m), 8,30 (1H, d), 8,40 (1H, d), 9,40 (1H, br s).

Ejemplo 31

55 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 5; 0,050 g, 0,105 mmoles), (R)- α -[N-(*t*-butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina (Método 86 del documento WO 02/50051; 0,039 g, 0,148 moles) y N-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmoles), en DCM (4 ml), se agitó a RT durante 20 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,044 g, 0,137 mmoles). Después de 1 h, la conversión en el éster (m/z: 721,2 (M+1)⁺) estaba terminada. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en ácido fórmico (5 ml). La disolución se agitó durante 17 horas, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de 40-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. 60 El compuesto del título se obtuvo en 0,044 g (63%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,65-0,80 (6H, m), 0,85-1,60 (12H, m), 2,10 (3H, s), 3,40-3,65 (2H, m), 3,70 (2H, bs), 4,60 (1H, d(AB)), 4,70 (1H, d(AB)), 5,55 (1H, d), 6,70 (1H, s), 6,80-7,50 (12H, m), 8,20-8,30 (1H, m), 8,55 (1H, d).

ES 2 278 045 T3

Ejemplo 32

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

Una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 16; 0,050 g, 0,105 mmoles), (R)- α -{N-[(S)-1-(t-butoxicarbonil)propil]carbamoil}-4-hidroxibencilmamina (Método 19; 0,045 g, 0,146 mmoles) y N-metilmorfolina (0,047 ml, 0,427 mmoles), en DCM (4 ml), se agitó a RT durante 15 min., después de lo cual se añadió TBTU (0,044 g, 0,137 mmoles). Después de 17 h, la conversión en el éster (m/z: 765,7 (M+1)⁺ estaba terminada. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en ácido fórmico (5 ml). La disolución se agitó durante 3 días, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de 40-60% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. El compuesto del título se obtuvo en 0,017 g (23%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO) 0,60 (3H, t), 0,65-0,80 (6H, m), 0,85-1,75 (14H, m), 2,10 (3H, s), 3,75 (2H, bs), 3,90-4,05 (1H, m), 4,60 (1H, d(AB)), 4,65 (1H, d(AB)), 5,50 (1H, d), 6,65-7,30 (11H, m), 8,15 (1H, d), 8,40 (1H, d).

Ejemplo 33

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-propil]carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina}

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-{N-[(S)-2-(t-butoxi)-1-(t-butoxi-carbonil)etil]carbamoil}propil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 20; 14 mg, 0,015 mmoles) en una mezcla de DCM:TFA (3:1, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio (5/95 hasta 100/0), para dar el compuesto del título, 8 mg (65%). RMN (400 MHz): 0,7-0,83 (m, 9H), 0,9-1,40 (m, 8H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 3H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,29 (dd, 1H), 4,37 (t, 1H), 4,63 (ABq, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,04 (br t, 1H), 7,20 (br d, 2H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,47 (d, 2H); m/z 812,3.

Ejemplo 34

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(carboxi)-4-(R)-4-(hidroxi)pirrolidin-1-ilcarbonil]-bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(metoxicarbonil)-4-(R)-4-(hidroxi)pirrolidin-1-ilcarbonil]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 21; 23 mg, 0,030 mmoles) en THF:H₂O (1:1, 1 ml). Se añadió hidróxido de litio (monohidratado, 2 mg, 0,048 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Quedaba el 50% de material de partida, así que se añadió hidróxido de litio (3 mg), y se dejó durante una hora. La reacción no estaba aún terminada, así que se añadió más hidróxido de litio (2 mg), y la reacción se agitó toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio (5/95 hasta 100/0), para dar el compuesto del título, 12 mg (53%). M/z 753,04.

Ejemplo 35

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(carboxi)azetidin-1-ilcarbonil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(t-butoxicarbonil)azetidin-1-ilcarbonil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 22; 27,5 mg, 0,035 mmoles) en DCM (3 ml), y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se liofilizó para dar 25 mg del compuesto del título. M/z 722,92.

Ejemplo 36

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

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-{N-[(S)-1-(t-butoxi-carbonil)etil]carbamoil}etil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 26; 34 mg, 0,041 mmoles) en una mezcla de DCM:TFA (3:1, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente un gradiente (5/95 hasta 100/0) de MeCN/0,1 M de tampón de acetato de amonio para dar el compuesto del título, 23 mg (72%). RMN (500 MHz, CD₃OD) 0,81 (bt, 6H), 0,88-1,54 (m, 16H), 1,56-1,71 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,8-4,2 (m, 2H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,66 (ABq, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,22 (br d, 2H), 7,28-7,43 (m, 6H), 7,48 (d, 2H); m/z 782,1.

ES 2 278 045 T3

Ejemplo 37

5 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -{N-((R)-1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoil}bencil)-carbamoielmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

y

10 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((S)- α -{N-((S)-1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoil}bencil)-carbamoielmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

15 Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmeloxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 51 mg, 0,080 mmoles) en 2 ml de DMF. Se añadieron sucesivamente 4-metil-D,L-leucinato de *t*-butilo (Método 27; 23 mg, 0,114 mmoles), N-metilmorfolina (18 μ l, 0,163 mmoles) y TBTU (31 mg, 0,097 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una gota de ácido fórmico, y la mezcla se extrajo entre EtOAc y agua. La fase acuosa ($pH = 3$) se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5% de NaHCO₃ y con salmuera, y después se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. Se confirmó el éster *t*-butílico intermedio del compuesto del título. M/z: 823. Se añadieron DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml), y la disolución se agitó toda la noche. La mezcla se concentró y se purificó usando HPLC preparativa en una columna C8 (50 x 250 mm). Se usó como eluyente un gradiente por etapas de MeCN (20-50%) en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. Los dos diastereómeros se separaron en estas condiciones, y se recogieron y liofilizaron separadamente. El primer diastereómero que eluye se obtuvo en 5 mg (rendimiento 16%), y el diastereómero que eluye en segundo lugar se obtuvo en 3 mg (rendimiento 10%). La configuración absoluta se asignó mediante comparación de los espectros de RMN con compuestos relacionados, y se encontró que el diastereómero que eluye en primer lugar era el diastereómero (R,R), y el diastereómero que eluye en segundo lugar fue el diastereómero (R,S). M/z: 767. RMN del diastereómero (R,R) (440 MHz): 0,79 (t, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,99-1,22 (m, 6H), 1,25-1,39 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 3H), 1,80 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,47 (dd, 1H), 4,63 (Abq, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,43-7,47 (m, 2H), y RMN del diastereómero (R,S) (400 MHz): 0,7 (s, 9H), 0,79 (t, 6H), 0,99-1,22 (m, 6H), 1,25-1,39 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,76 (dd, 1H), 2,12 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,35 (dd, 1H), 4,60 (Abq, 2H), 5,54 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,24-7,37 (m, 6H), 7,39-7,46 (m, 2H).

Ejemplo 38

35 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -{N-((R)-1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoil}-4-hidroxi-bencilmeloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

40 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 37, partiendo de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmeloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 53 mg, 0,081 mmoles). Se confirmó el éster *t*-butílico intermedio. M/z: 839. Sólo se recogió uno de los 45 diastereómeros a partir de la purificación, mediante HPLC preparativa, del compuesto racémico del título. Se obtuvo en 4 mg (12%), y se asignó que era el diastereómero (R,R) a partir de la comparación de los datos de RMN de compuestos relacionados. M/z: 783. RMN (400 MHz): 0,79 (t, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,99-1,22 (m, 6H), 1,25-1,39 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 3H), 1,79 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 3,96 (br s, 2H), 4,47 (dd, 1H), 4,62 (Abq, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,24-7,35 (m, 5H).

Ejemplo 39

50 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -{N-((R)-1-carboxi-2-(trimetilsilil)etil)carbamoil}-4-hidroxiben-cilmeloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

y

55 *1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -{N-((S)-1-carboxi-2-(trimetilsilil)etil)carbamoil}-4-hidroxiben-cilmeloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

60 Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxi-4-hidroxibencil)carbamoil-meloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 18; 55 mg, 0,084 mmoles) y 3-(trimetilsilil)alaninato de metilo (Método 28; 19 mg, 0,108 mmoles) en 3,5 ml de DMF. Se añadieron sucesivamente N-metilmorfolina (18 μ l, 0,163 mmoles) y TBTU (32 mg, 0,101 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una gota de ácido fórmico, y la mezcla se extrajo entonces entre EtOAc y agua. La fase acuosa ($pH = 3$) se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1% de NaHCO₃, con salmuera, y entonces se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. Se confirmó el éster metílico intermedio. M/z: 813. Se añadieron THF (2 ml), agua (2 ml) y LiOH (10 mg, 0,418 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla se purificó usando HPLC preparativa en una columna C8 (50 x 100 mm). Se usó como eluyente un gradiente desde 20 hasta 50% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio. 65 En estas condiciones, los dos diastereómeros se separaron, y se recogieron separadamente. La liofilización produjo 8 mg (rendimiento 24%) del diastereómero que eluye en primer lugar, y 8,4 mg (rendimiento 25%) del segundo. Las configuraciones absolutas se asignaron a partir de la comparación con los datos de RMN de compuestos relacionados, y se encontró que el diastereómero que eluye en primer lugar era el diastereómero (R,R), y el diastereómero que eluye

ES 2 278 045 T3

en segundo lugar fue el diastereómero (R,S). M/z: 799. RMN del diastereómero (R,R) (400 MHz): -0,16 (s, 9H), 0,79 (t, 6H), 0,9-1,22 (m, 8H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,29-4,35 (m, 1H), 4,58 (Abq, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,17-7,27 (m, 5H), 7,32 (t, 2H); y del diastereómero (R,S) (400 MHz): 0,04 (s, 9H), 0,79 (t, 6H), 1,00-1,22 (m, 8H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 3,95 (br s, 2H), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,62 (Abq, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,14-7,36 (m, 7H).

Preparación de los Materiales de Partida

Los materiales de partida para los Ejemplos anteriores están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente mediante Métodos estándares a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración, pero no una limitación, de algunos de los materiales de partida usados en las reacciones anteriores.

Método 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-etoxicarbonilmethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

y

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-etoxicarbonilmethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se añadió NaSMe (0,210 g, 2,83 mmol, 95%) a una suspensión de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (preparada según el documento WO 98/38182; 0,218 g, $5,65 \times 10^{-4}$ moles), en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 120°C. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre EtOAc y 0,5 M de HCl. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se disolvió en MeCN (7 ml), y se añadieron bromoacetato de etilo (0,063 ml, $5,65 \times 10^{-4}$ moles), bromuro de tetrabutilamonio (0,018 g, $5,65 \times 10^{-5}$ moles) y carbonato de sodio (0,250 g, 2,36 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre EtOAc y 0,5 M de HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hex:EtOAc-6:1) dio el compuesto del título como aceites incoloros: 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-ethoxy-carbonilmethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, 0,187 g (58%). RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0,70-0,80 (m, 6H), 0,90-1,70 (m, 15H), 3,90 (br s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,95-7,40 (m, 7H); y 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-ethoxy-carbonilmethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, 0,024 g (8%), RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 0,70-0,85 (m, 6H), 0,90-1,70 (m, 15H), 2,10 (s, 3H), 3,90 (br s, 2H), 4,20 (br s, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,95-7,35 (m, 6H).

Método 2

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se añadió NaOH (0,052 g, 1,30 mmoles) a una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-ethoxy-carbonilmethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 1; 0,184 g, $3,24 \times 10^{-4}$ moles) en EtOH (7 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre EtOAc y 0,5 M de HCl. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente MeCN/tampón de acetato de amonio, y se liofilizó para dar el compuesto del título en 0,173 g (99%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, CD_3OD) 0,70-0,85 (m, 6H), 0,95-1,70 (m, 12H), 3,90 (br s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,90-7,40 (m, 7H).

Método 3

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se añadió NaOH (0,007 g, $1,80 \times 10^{-4}$ moles) a una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-ethoxy-carbonilmethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 1; 0,024 g, $4,49 \times 10^{-5}$ moles) en EtOH (3 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando como eluyente MeCN/tampón de acetato de amonio, y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en 0,021 g (92%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, CD_3OD) 0,70-0,85 (m, 6H), 1,00-1,70 (m, 12H), 2,10 (s, 3H), 3,90 (br s, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,90-7,35 (m, 6H).

Método 3

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (preparación alternativa)

Se disolvió 1,1-dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*t*-butoxicarbonilmethoxy)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 25; 6,902 g, 10,11 mmoles) en una mezcla de TFA (50 ml) y Et_3Si (8 ml), y la disolución se agitó durante 90 min. a RT. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en *t*-

ES 2 278 045 T3

BuOMe (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), y después se extrajo tres veces con NaOH diluido (2 x 50 ml, 0,5 M). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl diluido (70 ml, 1M) (pH 1-2) y después se extrajeron dos veces con t-BuOMe (2 x 50 ml). La capa etérea se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se obtuvieron 4,694 g (92%) del producto deseado, como un aceite marrón. RMN (400 MHz, CD₃OD): 5 0,70-0,85 (m, 6H), 1,00-1,25 (m, 6H), 1,25-1,50 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,90 (br s, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,95-7,35 (m, 6H).

Método 4

10 (R)-N-Benciloxicarbonil- α -[N-(*t*-butoxicarbonilmethyl)-carbamoyl]bencilamina

Se disolvieron ácido (2*R*)-{[(benciloxi)carbonil]-amino}(fenil)acético (10 g, 35,0 mmoles) e hidrocloruro de *t*-butilglicina (6,3 g, 37,4 mmoles) en DCM (200 ml) con 2,6-lutidina (8,2 ml, 70,4 mmoles). Después de agitar 5 min. a 0°C, se añadió TBTU (12,4 g, 38,6 mmoles) y la agitación se continuó durante 1,5 horas a 0°C, y durante 3,75 horas 15 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM:EtOAc 7:1 → 5:1) para dar 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 (br s, 1H), 6,13 (br s, 1H), 6,23 (br s, 1H), 7,30-7,44 (m, 10H).

20 Método 5

(R)- α -[N-(*t*-Butoxicarbonilmethyl)carbamoyl]bencilamina

Se disolvió (R)-*N*-benciloxicarbonil- α -[*N*-(*t*-butoxicarbonilmethyl)carbamoyl]bencilamina (Método 4; 12,8 g, 32,2 mmoles) en EtOH (99%, 200 ml) y tolueno (50 ml). Se añadió Pd/C (10%, 0,65 g), y la hidrogenación se realizó 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 para dar 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 (br s, 1H).

30 Método 6

Ácido 2-{{(2*R*)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)etanol}amino}-etanosulfónico

Se disolvió *N*-Boc-(D)-4-hidroxifenilglicina (1,00 g, 3,21 mmoles) en DMF (5 ml), y se añadió taurina tetrabutilamónica (2,36 g, 6,42 mmoles) junto con 5 ml adicionales de DMF. La suspensión resultante se enfrió en hielo, y se añadió TBTU (1,24 g, 3,85 mmoles). El baño de hielo se eliminó después de 30 min., y la mezcla se agitó durante 2 horas antes de filtrarla y concentrarla. Se añadió TFA en DCM (20%, 20 ml), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. Se añadió etanol (20 ml), y se evaporaron los disolventes. El producto bruto se puso a refljo en etanol (100 ml) durante 1 hora. La filtración produjo el compuesto del título puro como un 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 (br s, 3H), 9,7 (s, 1H).

Método 7

45 4-(1-(*R*)-*t*-Butoxicarbonil-1-aminometil)fenol

Se añadió ácido sulfúrico (conc., 1 ml) a una disolución de D-(R)-4-hidroxifenilglicina (1,0 g, 6,0 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml) colocado en un matraz de Teflon®. El matraz se enfrió hasta -78°C, y se añadió isobutileno (8 g, 142,6 mmoles, condensado a -78°C). El matraz se colocó en un autoclave a temperatura ambiente, y se agitó durante 15 h. 50 El autoclave se enfrió en hielo antes de abrirlo. Se dejó que se evaporase el exceso de isobutileno, y la disolución que queda se vertió en NaOH acuoso (2 M, 20 ml), y se extrajo con éter dietílico para eliminar el subproducto formado. La fase acuosa se acidificó ligeramente hasta lograr pH = 10 usando 2 M de HCl, y se extrajo con éter dietílico (3 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto obtenido se recristalizó en éter dietílico/hexano. Masa: 0,55 g (41%). RMN (600 MHz, CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 4,45 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,25 (d, 2H); 55 m/z: 224.

Método 8

60 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-(*R*)- α -[*N*-(*S*)-1-(*t*-butoxicarbonil)-4-(benciloxicarbonilamino)-butil]carbamoyl]bencil)carbamoylmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-(*R*)-(α-carboxibencil)carbamoylmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 53 mg, 0,083 mmoles), N⁵-[(benciloxi)carbonil]-L-ornitinato de *terc*-butilo (35 mg, 0,098 mmoles), N-metilmorfolina (0,027 m) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., con lo que después se añadió TBTU (32 mg, 0,10 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía usando DCM:EtOAc, 5:1 como eluyente, para dar el compuesto del título 57 mg (72%). M/z= 944,7 y 942,7 (M-H)⁻.

ES 2 278 045 T3

Método 9

*1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)-α-(*t*-butoxicarbonil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-S-fenil-7-metiltio-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 3; 627 mg, 1,24 mmoles) en DCM (25 ml), y se añadieron (2R)-amino(fenil)acetato de terc-butilo (308 mg, 1,48 mmoles), 2,6-dimethylpiridina (288 μ l, 2,47 mmoles) y TBTU (477 mg, 1,48 mmoles). La mezcla se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El producto se purificó usando una columna Isolute (10 g, sílice). El producto se eluyó con un gradiente por etapas, usando DCM:EtOAc 100:0 y después 95:5. Se recogieron aproximadamente 694 mg de compuesto puro. Otra fracción se purificó una segunda vez usando una columna Isolute (10 g, sílice). El producto se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0, 95:5 y después 90:10. La fracción pura se añadió a la primera fracción, produciendo 787 mg (91%) del compuesto del título. RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,78 (t, 6H), 0,92-1,12 (m, 4H), 1,12-1,46 (m, 6H), 1,54 (s, 9H), 1,58-1,72 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,8-4,05 (m, 2H), 4,32 (br s, NH), 4,56 (ABq, 2H), 5,56 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,10 (br d, 2H) 7,24-7,42 (m, 8H), 7,84 (d, NH); m/z 694,7 (M-H)⁻.

Método 10

*1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[(S)-2-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidin-1-ilcarbonil]bencil]-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) y L-prolinato de terc-butilo (15 mg, 0,088 mmoles) en DCM (2 ml), y se añadieron N-metilmorfolina (17,2 μ l, 0,156 mmoles) y TBTU (45 mg, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y después se añadió L-prolinato de terc-butilo adicional (15 mg, 0,088 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se puso directamente en una columna Isolute (2 g, sílice). El producto se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10 y después 80:20, para dar el compuesto del título (41 mg, 66%), M/z 793,2.

Método 11

*1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[(N-(*t*-butoxicarbonilmethyl)-N-metilcarbamoyl]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) y N-metilglicinato de terc-butilo (15 mg, 0,10 mmoles) en DCM (2 ml), y se añadieron N-metilmorfolina (17,2 μ l, 0,156 mmoles) y TBTU (45 mg, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se puso directamente en una columna Isolute (2 g, sílice). El producto se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10 y después 80:20, para dar el compuesto del título (30 mg, 50%). M/z 767,4.

Método 12

*1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-[(N-[1-(R)-2-(R)-1-(*t*-butoxicarbonil)-1-hidroxi-prop-2-il]carbamoyl]bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-(α-carboxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles) y (2R,3R)-3-amino-2-hidroxibutanoato de terc-butilo (15 mg, 0,086 mmoles) en DCM (2 ml) y DMF (1 ml), y se añadieron N-metilmorfolina (17,2 μ l, 0,156 mmoles) y TBTU (45 mg, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se puso directamente en una columna Isolute (2 g, sílice). El producto se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10 y después 80:20, para dar el compuesto del título (33 mg, 53%). M/z 797,3.

Método 13

*N-((2R)-2-{{(benciloxi)carbonil}amino}-2-feniletanoil)-*o*-(*t*-butil)-L-serinato de *t*-butilo*

Se disolvieron ácido (2R)-{[(benciloxi)carbonil]-amino}(fenil)acético (2,0 g, 7,0 mmoles) y *O*-(*t*-butil)-L-serinato de *t*-butilo (2,0 g, 7,9 mmoles) y 2,6-lutidina en DCM (30 ml). Después de agitar 5 min. a 0°C, se añadió TBTU (2,5 g, 7,8 mmoles) y la agitación se continuó 30 min. a 0°C, y 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó y se purificó con cromatografía ultrarrápida (DCM) para dar el compuesto del título (3,3 g, 97%). RMN (300 MHz): 1,05 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,4-3,8 (m, 2H), 4,5 (br s, 1H), 4,85 (s, 2H), 5,1 (s, 2H), 5,4 (s, 1H), 7,25-7,5 (m, 10 H).

ES 2 278 045 T3

Método 14

N-[(2R)-2-amino-2-feniletanoil]-o-(t-butil)-L-serinato de t-butilo

5 Se disolvió *N*-((2*R*)-2-{[(bencíloxi)carbonil]amino}-2-feniletanoil)-*o*-(*t*-butilo)-L-serinato de *t*-butilo (Método 13; 3,3 g, 6,8 mmoles) en EtOH (95%, 30 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (5%) (50% en agua), y la hidrogenación se llevó a cabo a presión atmosférica durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (2,35 g, 98%). RMN (500 MHz): 1,1 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,45-3,8 (m, 2H), 4,5 (t, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H).

10 Método 15

1,1-Dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

15 Se añadió gota a gota una disolución de *n*-BuLi (2,35 ml, 3,75 mmoles, 1,6 M en hexano) a una disolución enfriada (-78°C) de 1,1-dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 23; 2,10 g, 3,41 mmoles) en THF (50 ml). Después de agitar a -78°C durante 20 minutos, se añadió MeI (2,42 g, 17,1 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos, y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió éter dietílico (50 ml), y la fase orgánica se lavó con 10% NH₄Cl (ac., 50 ml) y con salmuera (50 ml). Después de secar, filtrar y concentrar, el producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (hexano:EtOAc -95:5) para dar 0,4 gramos (21%) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,60-0,70 (m, 6H), 0,70-0,90 (m, 4H), 0,90-1,35 (m, 8H), 2,00 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,00-4,20 (m, 2H), 4,35-4,60 (m, 2H), 6,65-6,85 (m, 3H), 6,90-7,10 (m, 3H), 7,15-7,30 (m, 5H).

25 Método 16

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se añadió una disolución de 1,1-dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 15; 0,92 g, 1,77 mmoles) en DCM (2 ml) a una disolución (0°C) de ácido trifluoroacético (30 ml) y trietilsilano (1,03 g, 8,85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en éter dietílico (50 ml), y se lavó con agua (25 ml) y con bicarbonato sódico (10%, 25 ml). Después de secar, filtrar y concentrar, el producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:EtOAc -90:10) para dar 0,58 g de un sólido gris.

30 Se añadió gota a gota BBr₃ en DCM (1 M en DCM, 10,2 ml, 10,2 mmoles) a una disolución (0°C) de este sólido en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y después se lavó con bicarbonato sódico (10%, 25 ml) y con agua (25 ml). Después de secar, filtrar y concentrar, el producto bruto (0,55 g, sólido gris) se disolvió en MeCN (30 ml). A la disolución se le añadió K₂CO₃ (0,22 g, 1,58 mmoles) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (10 mg), seguido de bromoacetato de etilo (0,25 g, 1,51 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1,5 h, y después se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), y se lavó con NH₄Cl (ac., 10%) y salmuera. Después de secar, filtrar y concentrar el producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (Hex:EtOAc 9:1-8:2) para dar 0,58 g de un sólido blanquecino. El sólido se disolvió en THF:H₂O (4:1, 25 ml), y se añadió LiOH (0,097 g, 2,31 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se evaporó a presión reducida, se disolvió en agua (50 ml) y se acidificó con 1M de HCl. La capa acuosa se extrajo 2x con éter dietílico. La evaporación del disolvente a presión reducida dio 0,46 g (55%) del compuesto del título. RMN (300 MHz, acetona-d₆): 0,70-0,90 (m, 6H), 0,95-1,80 (m, 12H), 2,15 (s, 3H), 3,85-4,15 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 5H).

50 Método 17

(R)-N-Bencíloxicarbonil-α-carboxi-4-hidroxibencilamina

Se mezcló (R)-*p*-hidroxifenilglicina (5,00 g, 29,9 mmoles) con agua (50 ml). Se añadió bicarbonato sódico (6,3 g, 75,0 mmoles) a la suspensión, y la suspensión blanca fue el resultado después de una agitación de 10 min. Se añadió cloroformiato de bencílo (5,1 ml, 33,9 mmoles) desde un embudo de goteo, durante 20 min., y la mezcla se agitó vigorosamente. Después de 2 h, se añadió agua (300 ml), y la suspensión se extrajo con éter (200 ml). El sólido blanco no se disolvió, y se añadió más agua y éter. La LC/MS indicó que el sólido era el producto. La parte clara de la fase acuosa se recogió y se acidificó, con lo que se formó un precipitado blanco. Éste se dejó durante todo el fin de semana, y después se separó por filtración. La fase acuosa que queda, que contiene material sin disolver, se acidificó igualmente, y se extrajo con EtOAc (3x). También aquí, quedó un precipitado entre las fases. Éste se recogió con la fase orgánica. La fase de EtOAc se evaporó. Se añadió 2x de tolueno para eliminar el agua. Las dos fracciones de sólido blanco se añadieron juntas y se recristalizaron en DCM (200 ml). La mezcla enfriada se filtró, y se obtuvieron 4,77 g (53%) del sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,00 (1H, d), 5,00 (2H, s), 6,70 (2H, d), 7,05-7,50 (7H, m), 7,90 (1H, d).

65

ES 2 278 045 T3

Método 18

(R)-N-Benciloxicarbonil- α -{N-[(S*)-1-(*t*-butoxicarbonil)propil]carbamoil}-4-hidroxibencilamina*

Una disolución de (R)-N-benciloxicarbonil- α -carboxi-4-hidroxibencilamina (Método 17; 2,00 g, 6,64 mmoles), éster *t*-butílico del ácido (2*S*)-2-aminobutanoico (1,30 g, 6,64 mmoles) y N-metilmorfolina (2,0 g, 19,8 mmoles), en DCM (30 ml), se agitó a RT durante 5 min., después de lo cual se añadió TBTU (2,60 g, 8,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:acetona - 60:40). El producto se cristalizó en tolueno (20 ml), dando 1,85 g del producto deseado como un sólido blanco. RMN (400 MHz): 0,80 (3H, t), 1,45 (9H, s), 1,50-1,80 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 5,05 (1H, d(AB)), 5,15 (1H, d(AB)), 6,75 (2H, d), 7,20-7,40 (7H, m).

Método 19

(R- α -{N-[(S*)-1-(*t*-Butoxicarbonil)propil]carbamoil}-4-hidroxibencilamina*

Una mezcla de (R)-N-benciloxicarbonil- α -{N-[*(S*)-1-(*t*-butoxicarbonil)propil]carbamoil}-4-hidroxibencilamina (Método 18; 1,80 g, 4,07 mmoles) y Pd/C (0,2 g, 5%), en etanol (30 ml, 95%), se agitó en hidrógeno gaseoso, a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (2 g), y se concentró. El residuo se disolvió en acetona (20 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (0,40 g, 4,16 mmoles). No se obtuvo ninguna cristalización, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente de 20-50% de MeCN en 0,1 M de tampón de acetato de amonio, como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en 0,350 g (28%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,75 (3H, t), 1,40 (9H, s), 1,50-1,75 (2H, m), 2,70 (1H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 4,30 (1H, s), 6,65 (2H, d), 7,15 (2H, d), 8,15 (1H, d).

Método 20

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-{N-[(S*-2-(*t*-butoxi)-1-(*t*-butoxicarbonil)etil]-carbamoil}propil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 6, 15 mg, 0,021 mmoles), hidrocloruro de *O*-(terc-butil)-L-serinato de *terc*-butilo (5,4 mg, 0,021 mmoles) y N-metilmorfolina (4,6 μ L, 0,042 mmoles) en DMF (1 ml). Se añadió TBTU (12,5 mg, 0,039 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió hidrocloruro de *O*-(terc-butil)-L-serinato de *terc*-butilo (0,8 mg, 0,0031 mmoles), y la mezcla se agitó durante un par de minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se coevaporó unas pocas veces con tolueno. El producto se purificó usando una columna ISOLUTE preempaquetada (Sílice, 2 g), y se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0 (10 ml), 95:5 (10 ml), 90:10 (10 ml), 80:20 (10 ml), para dar 14 mg del compuesto del título. M/z 924,7.

Método 21

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(metoxicarbonil)-4-(R)-4-(hidroxi)pirrolidin-1-ilcarbonil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 54 mg, 0,084 mmoles), hidrocloruro de (4*R*)-4-hidroxi-L-prolinato de metilo (18,4 mg, 0,10 mmoles) y N-metilmorfolina (13,9 μ L, 0,13 mmoles) en DMF (2 ml). Se añadió TBTU (32,5 mg, 0,101 mmoles), y la mezcla se agitó durante tres horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó dos veces usando una columna ISOLUTE preempaquetada (Sílice, 2 g), y se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, 80:20 y 60:40, para dar 23 mg del compuesto del título. M/z 767,0.

Método 22

*1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(*t*-butoxicarbonil)azetidin-1-ilcarbonil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5,-benzotiadiazepina*

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 50 mg, 0,078 mmoles), (2*S*)-azetidin-2-carboxilato de *terc*-butilo (17,4 mg, 0,111 mmoles) y N-metilmorfolina (10,3 μ L, 0,094 mmoles) en DMF (2 ml). Se añadió TBTU (30 mg, 0,094 mmoles), y la mezcla se agitó durante cuatro horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó usando una columna ISOLUTE preempaquetada (Sílice, 2 g), y se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, 80:20, para dar 27,5 mg del compuesto del título. M/z 777,6 (M-H)⁻.

ES 2 278 045 T3

Método 23

1,1-Dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

5 A una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (preparada según el documento WO 98/38182; 0,200 g, 0,404 mmoles), en MeCN (5 ml) se añadieron cloruro de p-metoxibencilo (0,066 ml, 0,486 mmoles), CsI (0,010 g, 0,038 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,263 g, 0,807 mmoles), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre EtOAc y 10 0,5 M de HCl (ac.). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se filtró a través de gel de sílice (DCM: EtOAc -9:1) para dar el compuesto del título en 0,257 g (~ cuant.) como un sólido blanquecino. RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,60-0,75 (m, 6H), 0,75-1,20 (m, 8H), 1,25-1,45 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,05-4,30 (m, 2H), 4,45-4,65 (m, 2H), 6,70-7,45 (m, 11H).

Método 24

1,1-Dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

15 Se añadió NaSMe (0,150 g, 2,03 mmol, 95%) a una disolución de 1,1-dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 23; 0,249 g, 0,404 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h, después de lo cual la temperatura se elevó hasta 80°C, y se añadió más NaSMe (0,090 g, 1,22 mmoles). Después de 20 h a 80°C, se añadió agua (5 ml) y 1 M de HCl (ac.) (pH ~ 4) a la mezcla. La disolución se extrajo tres veces con Et₂O, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hex:EtOAc - 4:1), lo que dio el compuesto del título en 0,188 g (82%) como un sólido bronceado. RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,60-0,75 (m, 6H), 0,75-1,20 (m, 8H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (br s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 6,05 (br s, 1H), 6,75-6,85 (m, 3H), 7,00-7,10 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,50 (s, 1H).

Método 25

1,1-Dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(t-butoxicarbonilmethoxy)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

30 A una disolución de 1,1-dioxo-2-(4-metoxibencil)-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Método 24; 4,487 g, 7,889 mmoles), en MeCN (100 ml), se añadió por este orden bromuro de t-butilo (0,262 g, 0,813 mmoles), bromoacetato de t-butilo (1,46 ml, 9,880 mmoles) y carbonato potásico (anhídrido, 3,28 g, 23,7 mmoles). La mezcla se calentó hasta 55°C durante 2,5 h, después de lo cual se enfrió hasta RT, y se dejó agitar toda la noche. El disolvente se evaporó hasta que quedó una suspensión amarillenta, la cual se extrajo entre éter dietílico (150 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se lavó con éter (100 ml), y las capas etereas combinadas se lavaron con 0,1 M de KHSO₄ (ac., 100 ml), con salmuera (100 ml) y se secaron. El éter se eliminó a presión reducida, y el sólido beige obtenido se secó a presión reducida durante 4h (5,355 g, 99%). RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,60-1,25 (m, 14H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,75-2,00 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (br s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7-20-7,40 (m, 5H).

Método 26

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-[N-[(S)-1-(t-butoxicarbonil)ethyl]carbamoyl]ethyl]-carbamoyl]bencil]carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

50 Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-(R)-α-carboxibencil]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 25; 58 mg, 0,091 mmoles), hidrocloruro de L-alanil-L-alaninato de *terc*-butilo (27,5 mg, 0,11 mmoles) y N-metilmorfolina (20 μl, 0,18 mmoles) en DMF (2 ml). Se añadió TBTU (35 mg, 0,18 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2-3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó usando una columna ISOLUTE preempaquetada (Sílice, 2 g), y se eluyó con un gradiente por etapas usando DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10 y 80:20, para dar 34 mg (45%) del compuesto del título. M/z 838,5.

Método 27

*4-Metil-leucinato de *terc*-butilo*

60 Se suspendió 4-metil-leucina (500 mg, 3,44 mmoles) en 10 ml de acetato de *t*-butilo. Se añadió ácido perclórico (0,2 ml, 3,49 mmoles), y el matraz se tapó con un tabique, y se agitó toda la noche. El análisis se realizó usando TLC (DCM:MeOH, 9:1; tiñendo con una disolución de ninhidrina/EtOH). La disolución se vertió en un matraz que contiene 30 ml de EtOAc y 30 ml de Na₂CO₃ al 5%. La capa acuosa se puso ácida, y se añadió NaOH 2 M hasta que el pH 65 fue aproximadamente 7. Se separaron las fases, y la fase acuosa se lavó con 2 x 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Se obtuvo un aceite que se coevaporó con tolueno y después con éter dietílico antes de colocarlo a vacío durante 2 días. Masa 665 mg (rendimiento 96%). RMN (CDCl₃): 1,0 (s, 9H), 1,5 (s, 9H), 1,65-1,95 (m, 2H), 3,82 (t, 1H).

ES 2 278 045 T3

Método 28

3-(Trimetilsilil)alaninato de metilo

- 5 Se mezcló 3-trimetilsililalanina (J. Organomet. Chem., 628, (2001), 183-194; 19 mg, 0,118 mmoles) con 3 ml de BF₃-MeOH (14%, 3,7 mmoles) en un tubo cerrado herméticamente, y se calentó hasta 70°C. El análisis se realizó usando TLC (MeOH:DCM 1:9, y se tiñó con ninhidrina en etanol). La mezcla se calentó durante 3 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una mezcla de 3 ml de EtOAc y 2 ml de agua que contiene Na₂CO₃. Se añadió más Na₂CO₃ (5% - ac.) hasta que el pH fue aprox. 7. La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 10 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto se obtuvo como una película blanca. Masa: 19 mg (rendimiento 92%). RMN (CDCl₃): 0,1 (s, 9H), 1,2-1,4 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (br s, 1H).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

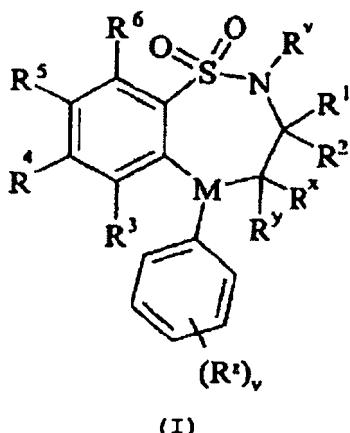
1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10

15

20



en la que:

25 R^v se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

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

30 R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})₂amino, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es 0 a 2;

M se selecciona de -N- o -CH-;

35 R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoil C_{1-6} -oxi, N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoil C_{1-6} -amino, N -(alquil C_{1-6})-carbamoiilo, N,N -(alquil C_{1-6})₂carbamoiilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo;

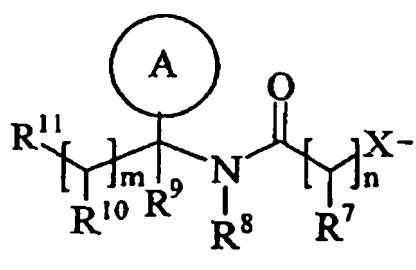
40 v es 0-5;

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

45

50

55



60 R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} , alcanoil C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoil C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})-carbamoiilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamoiilo, alquil C_{1-4} -S(O)_n en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono con uno o más R^{16} ;

65 X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^8)-; en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y b es 0-2;

El anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ;

ES 2 278 045 T3

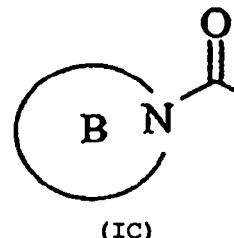
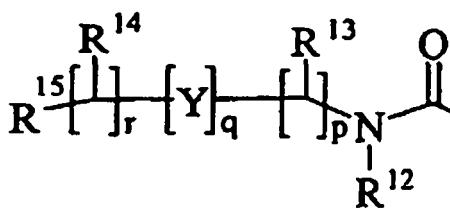
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

5 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

5 R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

10 R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclico o heterociclico; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ;

10 R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ o $-P(O)(OR^c)(R^d)$, en los que R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ; o R^{11} es un grupo de fórmula (IB) o (IC):



25 en la que:

30 Y es $-N(R^n)$, $-N(R^n)C(O)$, $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)$, $N(R^n)C(O)$, $-O-$, y $-S(O)a-$; en los que a es 0-2, v es 1-2, R^s y R^t se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con R^{26} , y R^n es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

35 R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

35 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclico o heterociclico; y cuando q es 0, R^{14} se puede seleccionar adicionalmente de hidroxi; en la que R^{13} y R^{14} pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ;

40 R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$, en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} ;

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

45 q es 0-1;

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

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

45 n es 1-3; en la que los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

50 el anillo B es un heterociclico enlazado por el nitrógeno, sustituido en el carbono con un grupo seleccionado de R^{23} , y opcional y adicionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{24} ; y en el que si dicho heterociclico enlazado por el nitrógeno contiene un resto $-NH-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{25} ;

55 R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})carbamolio, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamolio, alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo; en la que R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R^{21} ;

60 R^{19} , R^{20} , R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanoilo C_{1-4} -amino, N -(alquil C_{1-4})carbamolio, N,N -(alquil C_{1-4})₂carbamolio, alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})₂sulfamoilo, carbociclico, heterociclico, benciloxicarbonilamino, (alquil C_{1-4})₃sililo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, en los que R^a y R^b se seleccionan independien-

ES 2 278 045 T3

temente de alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁹, R²⁰, R²⁴ y R²⁶ pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono, de forma independiente, con uno o más R²²;

R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de halo, hidroxi, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfonilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetilsulfamoilo;

R²³ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR^g)(OR^h), -P(O)(OH)(OR^g), -P(O)(OH)(R^g) o -P(O)(OR^g)(R^h), en los que R^g y R^h se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆;

R²⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R^v es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

20 3. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ y R² son ambos butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

25 4. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^x y R^y son ambos hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

30 5. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que M es -N-, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

35 6. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que v es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R³ y R⁶ son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

40 8. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁴ es bromo, metilo o metiltio, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

45 9. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa en la reivindicación 1), en la que:

X es -O-;

50 El anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

n es 1;

R⁷ es hidrógeno;

55 R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

60 m es 0;

R¹¹ es carboxi, un grupo de fórmula (IB) (tal como se representa más arriba), o un grupo de fórmula (IC) (tal como se representa más arriba), en la que:

65 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

p es 1 ó 2;

ES 2 278 045 T3

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R²⁰, en el que R²⁰ es hidroxi, carbamoilo, amino, benciloxicarbonilamino, alquil C₁₋₄-S(O)_a, en el que a es 0, o (alquil C₁₋₄)₃sílico;

R¹⁴ es hidrógeno o hidroxi o alquilo C₁₋₆, en el que R¹⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰;

Y es -N(Rⁿ)C(O)-, en el que Rⁿ es hidrógeno;

q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

R¹⁵ es carboxi o sulfo;

R¹⁷ es hidroxi; y

R²⁰ se selecciona de hidroxi;

El anillo B es pirrolidin-1-ilo o azetidinilo sustituido en el carbono con un grupo seleccionado de R²³, y opcional y adicionalmente sustituido en el carbono con uno o más R²⁴; en el que R²³ es carboxi y R²⁴ es hidroxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

10. Un compuesto de fórmula (I) (tal como se representa en la reivindicación 1), en el que:

R^v es hidrógeno;

R¹ y R² son ambos butilo;

R^x y R^y son ambos hidrógeno;

M es -N-;

v es 0;

R³ y R⁶ son hidrógeno;

R⁴ es bromo, metilo o metiltio; y

R⁵ es N-{(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-(2-sulfoetil)-carbamoilo]-4-hidroxibencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-hidroxietil)carbamoilo]-bencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxietil)-carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-carbamoletil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-(2-sulfoetil)-carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-(carboximetil)-carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-hidroxietil)carbamoilo]-4-hidroxibencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-3-metilbutil)carbamoilo]-bencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-(1-(S)-1-carboxi-2-(S)-2-metilbutil)-carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-((R)-α-carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-4-aminobutil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-((R)-α-{N-[(S)-1-carboxi-4-(benciloxi-carbonilamino)butil]carbamoilo}-bencil)carbamoilmethoxi, N-[(R)-α-((S)-2-carboxipirrolidin-1-ilcarbonil)bencil]carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-(carboximetil)-N-metilcarbamoilo]-bencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-(1-(R)-2-(R)-1-carboxi-1-hidroxiprop-2-il)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-(sulfometil)carbamoilo]-bencil}-carbamoilmethoxi, N-((R)-α-carboxibencil)-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)-carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxibutil)-carbamoilo]-4-hidroxibencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metiltio-etyl)carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)-carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxietil)-carbamoilo]-bencil}-carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[2-(S)-2-(carboxi)azetidin-1-ilcarbonil]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[2-(S)-2-(carboxi)azetidin-1-ilcarbonil]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-1-carboxietil)carbamoilo]-ethyl)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoilo]-bencil}carbamoilmethoxi, N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoilo]-4-hidroxibencil}-carbamoilmethoxi, N-((R)-α-{N-[(S)-1-carboxi-2-(trimetilsilil)ethyl]carbamoilo}-4-hidroxibencil)-carbamoilmethoxi o N-((R)-α-{N-[(R)-1-carboxi-2-(trimetilsilil)ethyl]carbamoilo}-4-hidroxibencil)-carbamoilmethoxi;

ES 2 278 045 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (I), seleccionado de:

- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]-4-hidroxiben-cil}carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxiben-cil}carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxiben-cil}carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxiben-cil}carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}-carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-bencil}-carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 35 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoil-metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 40 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}-carba-moilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 45 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil}-carba-moilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y
- 50 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-pro-pil}carbamoil]bencil}carbamoilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

45 12. Un compuesto de fórmula (I), seleccionado de:

- 55 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}-carba-moilmethoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y
- 60 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmethoxi]-2,3,4,5-tetrahi-dro-1,2,5-benzotiadiazepina;

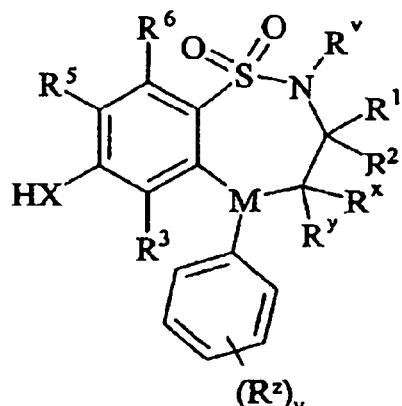
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

55 13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, procedimiento el cual comprende:

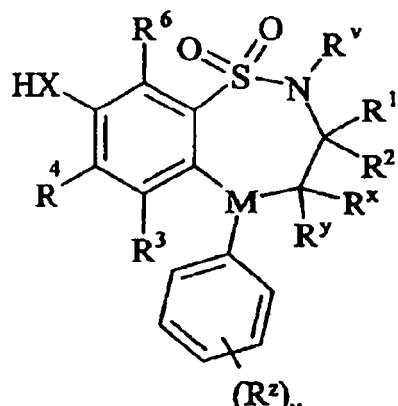
60 Procedimiento 1)

Para compuestos de fórmula (I) en la que X es -O-, -NR^a o -S-, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):

5



10



15

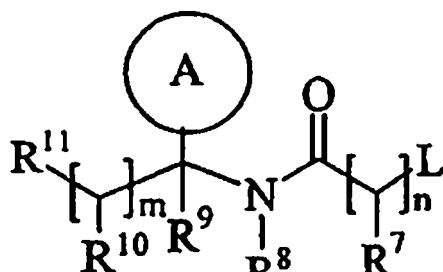
(IIIa)

(IIIb)

20

con un compuesto de fórmula (III):

25



30

(III)

35

en la que L es un grupo desplazable;

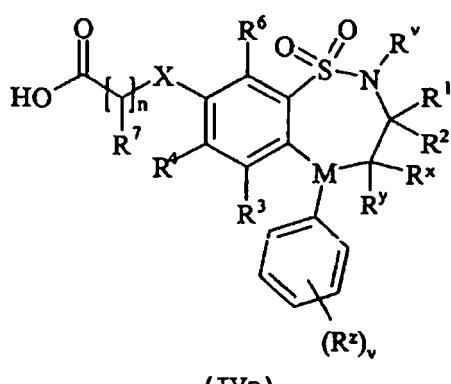
40

Procedimiento 2)

45

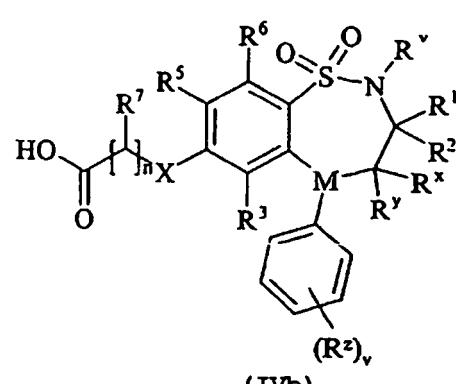
Hacer reaccionar un ácido de fórmula (IVa) o (IVb):

50



55

(IVa)



60

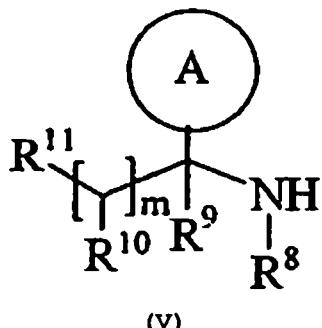
(IVb)

65

ES 2 278 045 T3

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

5



10

15

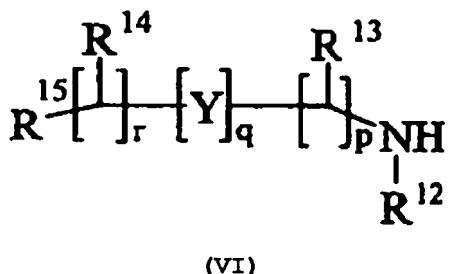
(V)

Procedimiento 3)

20

Para compuestos de fórmula (I) en la que R^{11} es un grupo de fórmula (IB), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R^{11} es carboxi, con una amina de fórmula (VI):

25



30

35

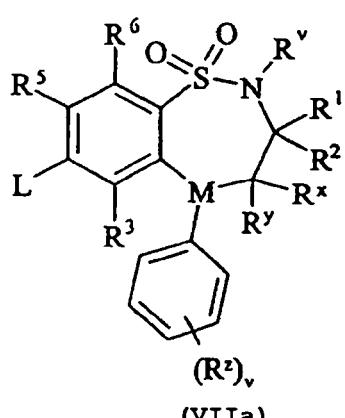
(VI)

Procedimiento 4)

40

Para compuestos de fórmula (I) en la que uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de alquil C₁₋₆-tio, opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más R^{17} , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):

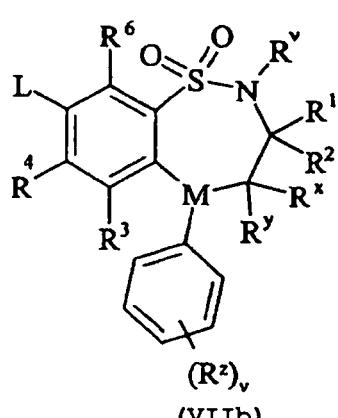
45



50

55

(VIIa)



60

(VIIb)

en la que L es un grupo desplazable, con un tiol de fórmula (VIII):

65

R^m-H

(VIII)

en la que R^m es alquil C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más R^{16} ;

Procedimiento 5)

Para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (IXa):

5

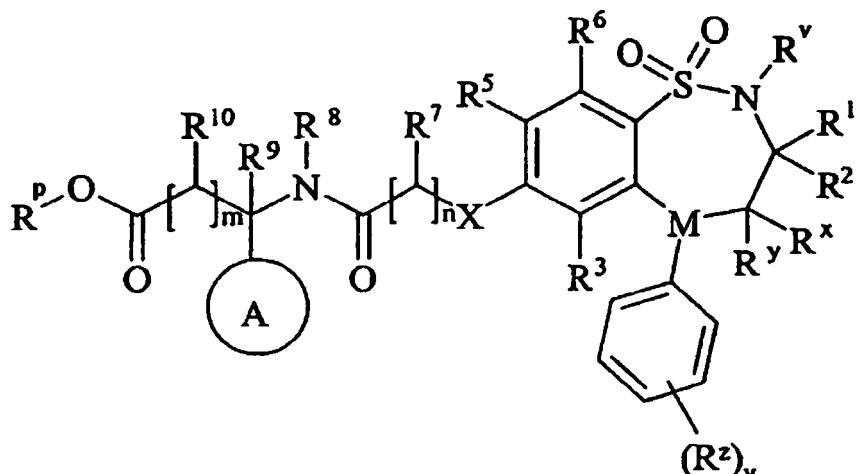
10

15

20

25

30



(IXa)

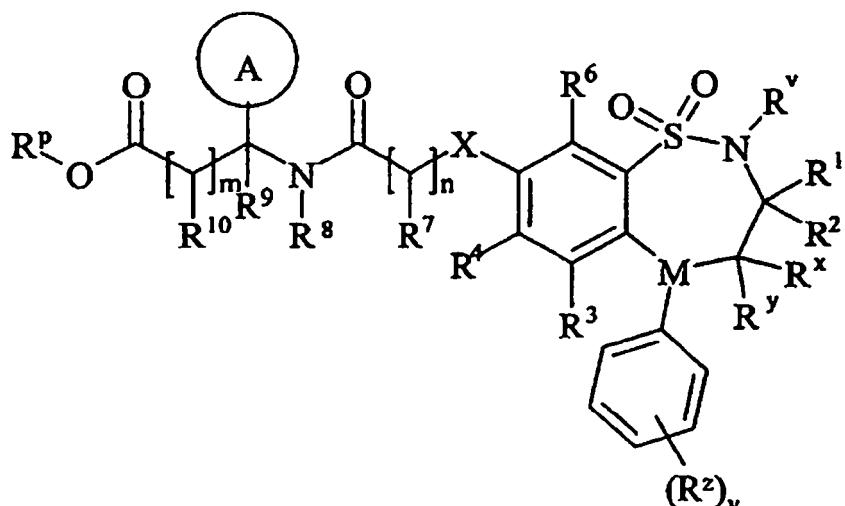
35

40

45

50

55



(IXb)

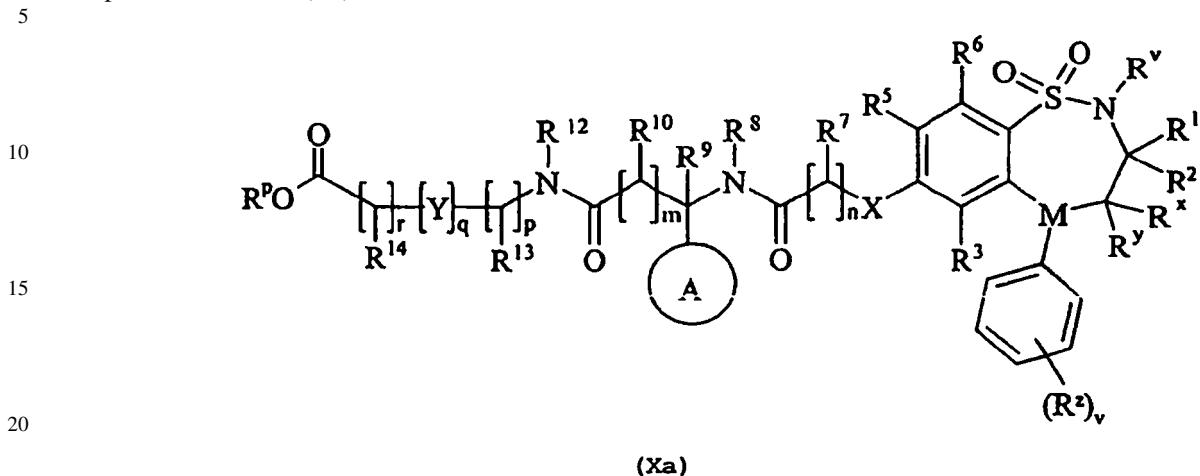
en las que R^p, junto con el grupo -OC(O)- al que está unido, forma un éster;

60

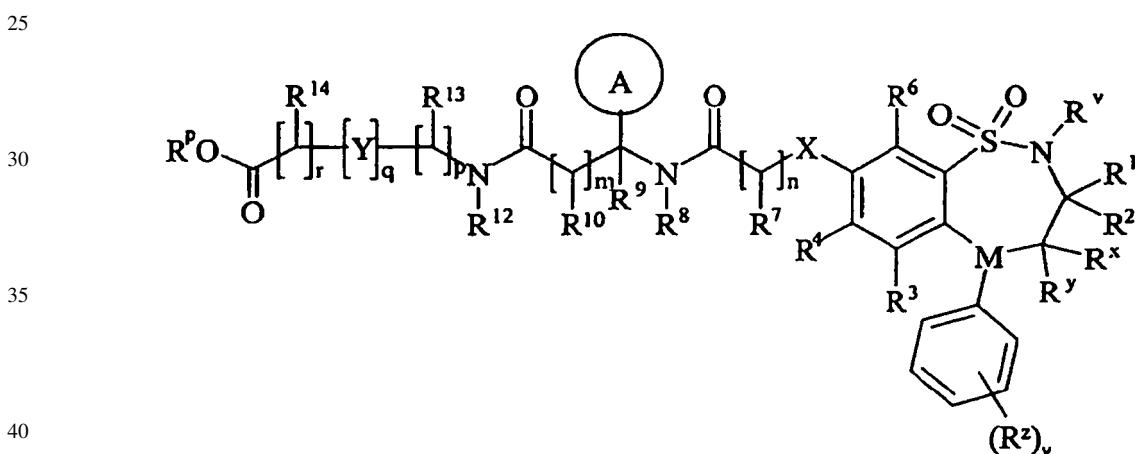
65

Procedimiento 6)

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 (Xa):



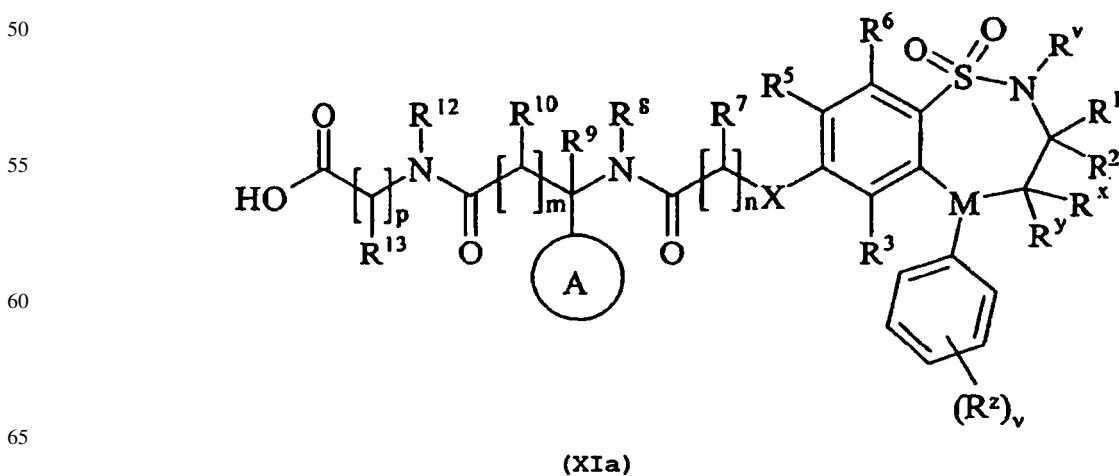
$\circ (Xb)$:



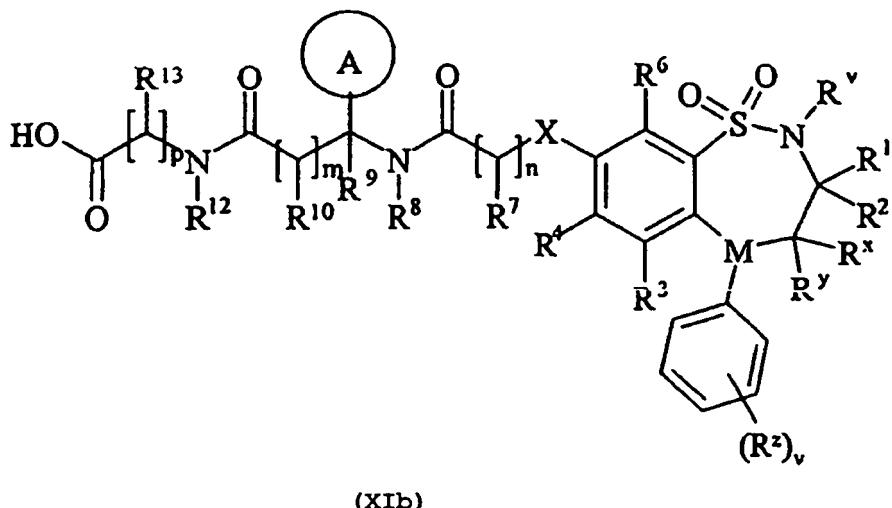
en las que R^P, junto con el grupo -OC(O)- al que está unido, forma un éster; o

45 Procedimiento 7)

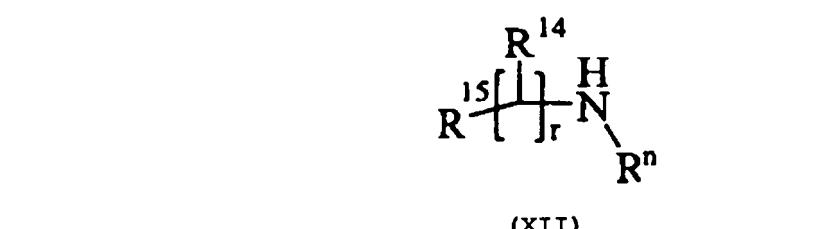
Para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB), e Y es N(Rⁿ)C(O)-, hacer reaccionar un ácido de fórmula (XIa):



o (XIb):



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



y después, si es necesario o deseable:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) eliminar cualquiera de los grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

45 14. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como medicamento.

50 15. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

55 16. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

60 17. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

65 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

ES 2 278 045 T3

12, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un aglutinante de ácidos biliares, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 22. Una composición, combinación o uso según las reivindicaciones 19, 21, 30, 32, 33 ó 35, en los que el inhibidor de HMG CoA-reductasa es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

20 23. Una composición, combinación o uso según las reivindicaciones 19, 21, 30, 32, 33 ó 35, en los que el inhibidor de HMG CoA-reductasa es rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 25. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 24, 42 ó 43, en la que el agonista de PPAR alfa y/o gamma es ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]-propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 26. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

40 27. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados dislipidémicos y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL elevado), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL elevado), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

45 28. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de diferentes estados patológicos tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hypertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencias venosas periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías de grasa vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, engrosamiento de la íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

55 29. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de aterosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencias venosas periféricas, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

60 30. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un profármaco del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

65 31. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un aglutinante de ácidos biliares.

ES 2 278 045 T3

32. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un profármaco del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, y un alutinante de ácidos biliares.

5 33. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o profármaco del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

10 34. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un aglutinante de ácidos biliares, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

15 35. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o profármaco del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

20 36. La composición, combinación o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 20, 21, 31, 32, 34 y 35, en los que el aglutinante de ácidos biliares es una resina.

25 37. La composición, combinación o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 20, 21, 31, 32, 34 y 35, en los que el aglutinante de ácidos biliares es colestiramina o colesterol.

30 38. Un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de un antagonista de la absorción de colesterol.

35 39. Un tratamiento de combinación según la reivindicación 38, en el que el antagonista de la absorción de colesterol es una azetidinona.

40 40. Un tratamiento de combinación según la reivindicación 38 o reivindicación 39, en el que el antagonista de la absorción de colesterol es SCH 58235.

45 41. Una composición, combinación o uso según las reivindicaciones 19, 21, 30, 32, 33 ó 35, en los que el inhibidor de HMG CoA-reductasa es fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina o rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable.

50 42. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable.

55 43. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o profármaco del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

60 44. Un compuesto de fórmulas (IXa), (IXb), (Xa) o (Xb), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

65