



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 000**

51 Int. Cl.:
C07D 337/08 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02765012 .6**
86 Fecha de presentación : **05.09.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1427718**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

54 Título: **Inhibidores benzotiepínicos del transporte de ácidos biliares presentes en el íleon.**

30 Prioridad: **07.09.2001 GB 0121622**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

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

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

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

ES 2 275 000 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores benzotiepínicos del transporte de ácidos biliares presentes en el íleon.

5 Esta invención se refiere a derivados benzotiepínicos, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos de los mismos. Estas benzotiepinas 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 hiperlipidémicas, 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 benzotiepínicos, a
10 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.

Es bien sabido que los estados hiperlipidémicos asociados con concentraciones elevadas de colesterol total y co-
15 lesterol 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 Health-care 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 coles-
20 terol, 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
25 un efecto inhibidor de IBAT.

La reabsorción de ácido biliar a partir del tubo digestivo es un proceso fisiológico normal que tiene lugar prin-
cipalmente 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 ha-
30 ving hypocholesterolaemic properties", Biochemica 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 hiperlipidémicos. Se han descrito compuestos que poseen tal actividad inhibidora de IBAT; véase, por ejemplo, los compuestos hipolipidémicos 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
35 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, WO 01/66533, WO 02/50051 y EP 0 864 582.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados dislipidémicos y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceride-
40 mia, 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,
45 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.

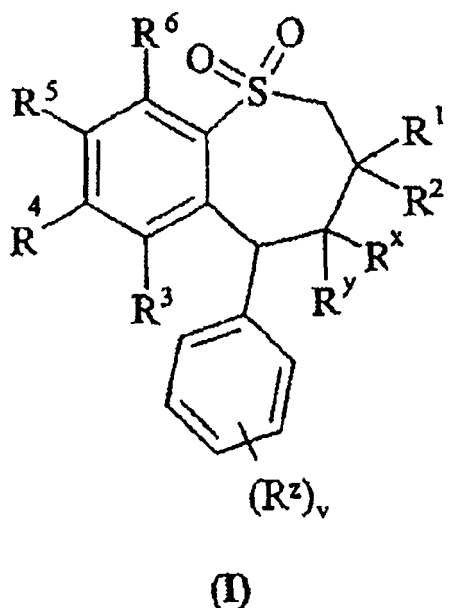
50 La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos benzotiepínicos inhiben sorprendentemente IBAT. Es de esperar que tales propiedades sean valiosas en el tratamiento de enfermedades asociadas con estados hiperlipidémicos.

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

55

60

65



en la que:

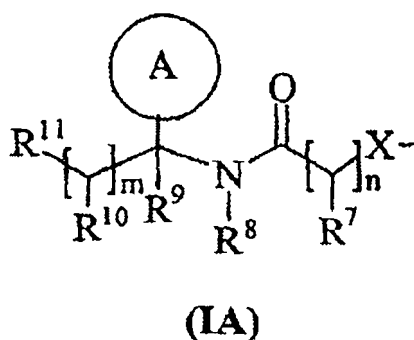
Uno de R^1 y R^2 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, 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;

R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{2-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} -oxi, N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilo 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):



R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanilo 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;

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 2 275 000 T3

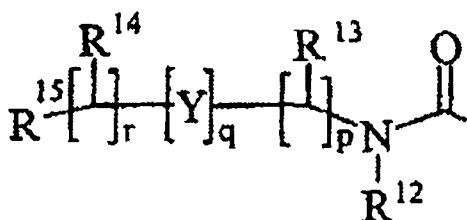
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo o heterociclilo; en la que R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁸;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

R¹¹ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) o -P(O)(OR^c)(R^d), en los que R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆; o R¹¹ es un grupo de fórmula (IB):



(IB)

en la que:

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

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo o heterociclilo; en la que R¹³ y R¹⁴ pueden estar opcionalmente sustituidos, de forma independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰;

R¹⁵ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) o -P(O)(OR^e)(R^f), en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆;

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

q es 0-1;

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

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

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

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄-oxi, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino, alcanilo C₁₋₄-amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamoilo, 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;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄-oxi, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino, alcanilo C₁₋₄-amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamoilo, 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, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfona, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) o -P(O)(OR^a)(R^b), 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;

ES 2 275 000 T3

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfino, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo;

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 C_{1-6} ” incluye alquilo C_{1-4} , 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 C_{1-6} ” incluiría fenilalquilo C_{1-6} , bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

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.

“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.

“Ariilo” 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.

Un “heterociclilo” 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 $-CH_2-$ 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 “heterociclilo” 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 $-CH_2-$ 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 “heterociclilo” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo y 1-isoquinolonilo.

Un “carbociclilo” es un anillo de carbono mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, en el que un grupo $-CH_2-$ se puede sustituir opcionalmente por un $-C(O)-$. Preferiblemente, “carbociclilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos, o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Valores adecuados para “carbociclilo” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Particularmente, “carbociclilo” es ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo or 1-oxoindanilo.

Un ejemplo de “alcanoil C_{1-6} -oxi” y “alcanoil C_{1-4} -oxi” es acetoxi. Ejemplos de “alcoxi C_{1-6} -carbonilo” y “alcoxi C_{1-4} -carbonilo” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Ejemplos de “alcoxi C_{1-6} ” y “alcoxi C_{1-4} ” incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de “alcanoil C_{1-6} -amino” y “alcanoil C_{1-4} -amino” incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de “alquil C_{1-6} - $S(O)_a$ en el que *a* es 0 a 2” y “alquil C_{1-4} - $S(O)_a$ en el que *a* es 0 a 2” incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de “alcanoilo C_{1-6} ” y “alcanoilo C_{1-4} ” incluyen propionilo y acetilo. Ejemplos de “*N*-(alquil C_{1-6})amino” y “*N*-(alquil C_{1-4})amino” incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de “*N,N*-(alquil C_{1-6})₂amino” y “*N,N*-(alquil C_{1-4})₂amino” incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de “alquenilo C_{2-6} ” y “alquenilo C_{2-4} ” son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de “alquinilo C_{2-6} ” y “alquinilo C_{2-4} ” son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

ES 2 275 000 T3

Ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo” y “*N*-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo” son *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo” y “*N*-(alquil C₁₋₄)₂sulfamoilo” son *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de “*N*-(alquil C₁₋₆)carbamoilo” y “*N*-(alquil C₁₋₄)-carbamoilo” son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de “*N,N*-(alquil C₁₋₆)₂-carbamoilo” y “*N,N*-(alquil C₁₋₄)₂carbamoilo” son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de “(alquil C₁₋₄)₃sililo” incluyen trimetilsililo y metildietilsililo.

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-hidroxietyl)-amina.

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).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxil 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.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxil 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 hidroxil 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 hidroxil incluyen alcanoil, benzoil, fenilacetil, y benzoil y fenilacetil sustituidos, alcoxycarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetil y carboxiacetil. Los ejemplos de sustituyentes en el benzoil 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 benzofílico.

Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi es, 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.

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.

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.

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.

R¹ y R² son alquilo C₁₋₄.

R¹ y R² son butilo.

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

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

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

v es 0 ó 1.

ES 2 275 000 T3

v es 0.

R^z es alquilo C₁₋₄.

5 R³ y R⁶ son hidrógeno.

R⁴ es metiltio.

10 R⁴ es hidrógeno.

R⁴ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

X es -S-;

15 El anillo A es fenilo;

n es 1;

20 R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

25 m es 0;

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

30 R¹² es hidrógeno;

p es 1 ó 2;

R¹³ es hidrógeno;

35 q es 0;

r es 0; y

40 R¹⁵ es carboxi o sulfo.

R⁴ es *N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetiltio o *N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)-carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetiltio.

45 R⁴ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

X es -S-;

El anillo A es fenilo o tienilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

50 n es 1;

R⁷ es hidrógeno;

55 R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

m es 0;

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

R¹² es hidrógeno;

65 p es 1 ó 2;

R¹³ es hidrógeno;

ES 2 275 000 T3

q es 0;

r es 0;

5 R¹⁵ es carboxi o sulfo; y

R¹⁷ es hidroxilo o fluoro.

R⁴ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

10

X es -S-;

El anillo A es fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo o tien-2-ilo;

15

n es 1;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

20

R⁹ es hidrógeno;

m es 0;

25

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

R¹² es hidrógeno;

p es 1 ó 2;

30

R¹³ es hidrógeno;

q es 0;

35

r es 0; y

R¹⁵ es carboxi o sulfo.

40

R⁴ es *N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetiltio; *N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetiltio; {*N*-[α -(carboxi)-2-fluorobencil]carbamoilmetiltio}; o {*N*-[1-(carboxi)-1-(tien-2-il)metil]carbamoilmetiltio}.

R⁵ es hidrógeno.

45

R⁵ es un grupo de fórmula (IA).

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

50

R¹ y R² son alquilo C₁₋₄;

Uno de R^x y R^y es hidrógeno, y el otro es hidroxilo;

v es 0;

55

R³ y R⁶ son hidrógeno;

R⁴ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representa más arriba), en la que:

60

X es -S-;

El anillo A es fenilo o tienilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

65

n es 1;

R⁷ es hidrógeno;

ES 2 275 000 T3

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

5 m es 0;

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

10 R¹² es hidrógeno;

p es 1 ó 2;

R¹³ es hidrógeno;

15 q es 0;

r es 0;

20 R¹⁵ es carboxi o sulfo;

R¹⁷ es hidroxilo o fluoro; y

R⁵ es hidrógeno;

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

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

30 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 hidroxilo;

35 v es 0;

R³ y R⁶ son hidrógeno;

40 R⁴ es *N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetiltio; *N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetiltio; {*N*-[α -(carboxi)-2-fluorobencil]carbamoilmetiltio}; o {*N*-[1-(carboxi)-1-(2-til)metil]carbamoilmetiltio}; y

R⁵ es hidrógeno;

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

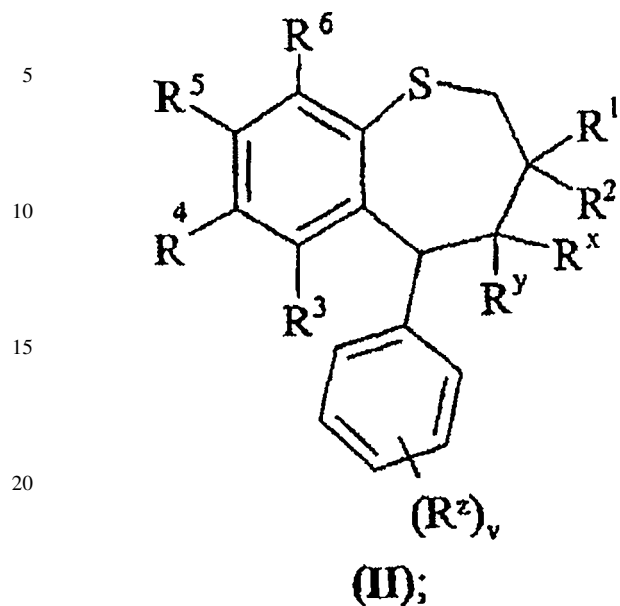
50 Aspectos preferidos de la invención son aquellos que se refieren al compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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))
55 comprende:

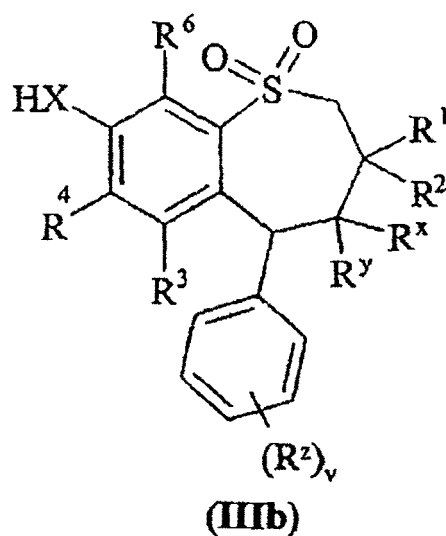
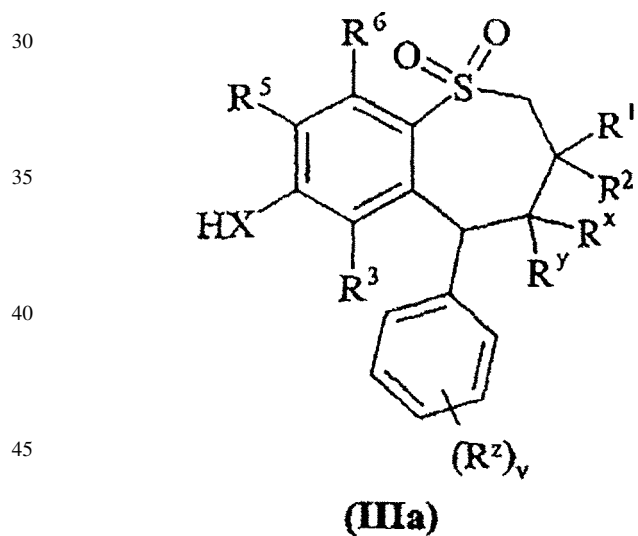
60

65

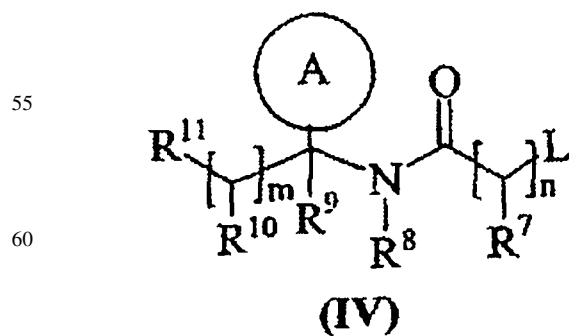
Procedimiento 1): oxidar una benzotiepina de fórmula (II):



25
Procedimiento 2): para un compuesto de fórmula (I) en la que X es -O-, -NR^a o -S-, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):

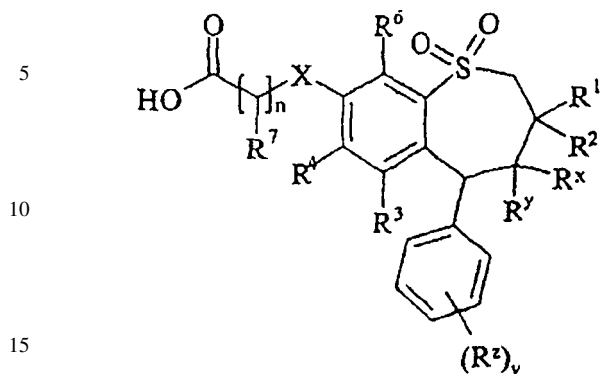


50 con un compuesto de fórmula (IV):

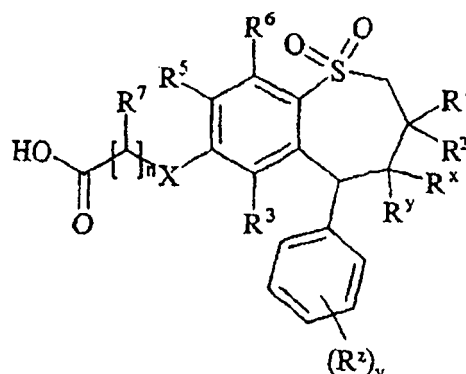


65 en la que L es un grupo desplazable;

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

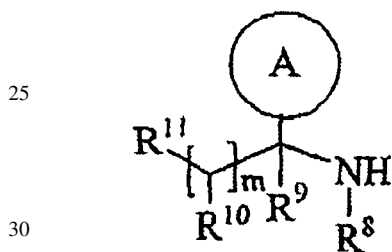


(Va)



(Vb)

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



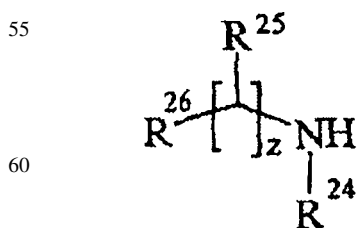
(VI);

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



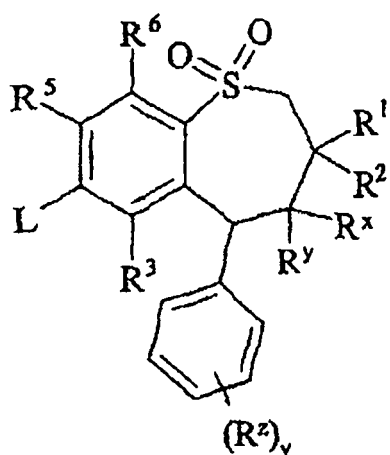
(VII)

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

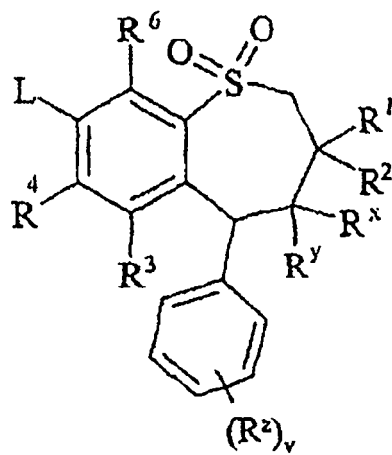


(VIII)

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



(IXa)



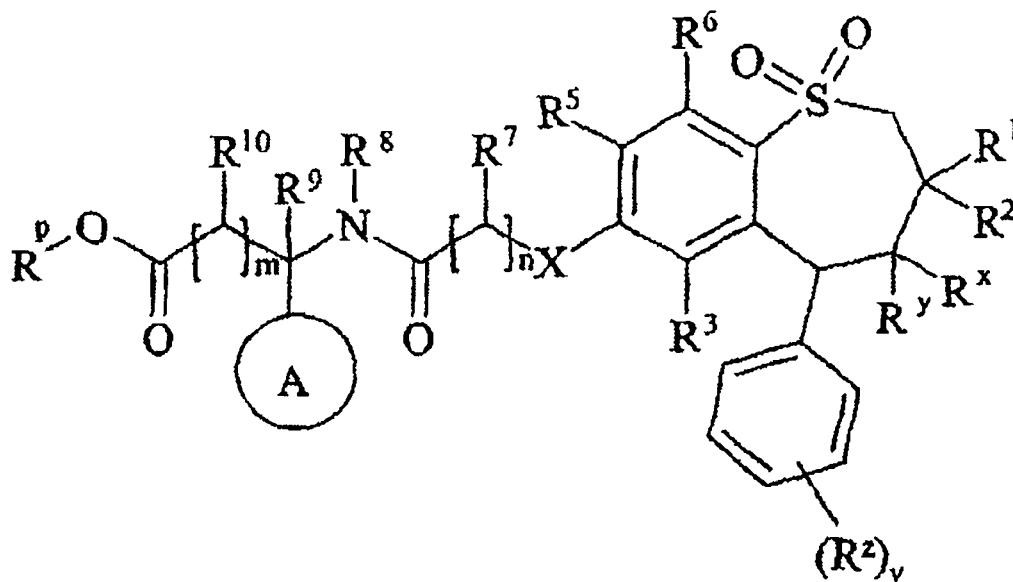
(IXb)

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



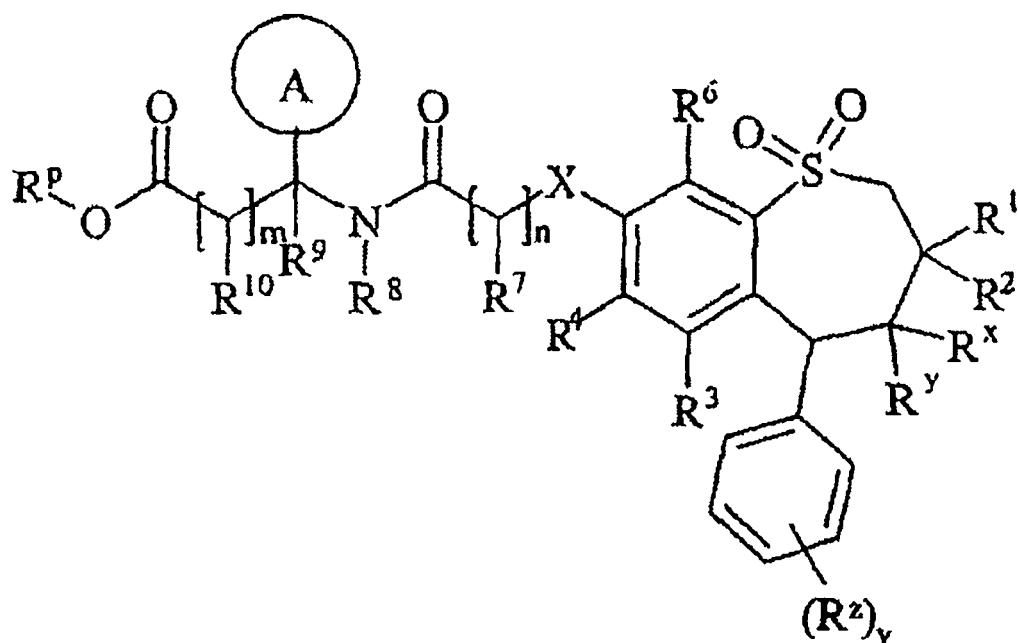
en la que R^m es alquil C_{1-6} -tio opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más R^{16} ;

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



(XIa)

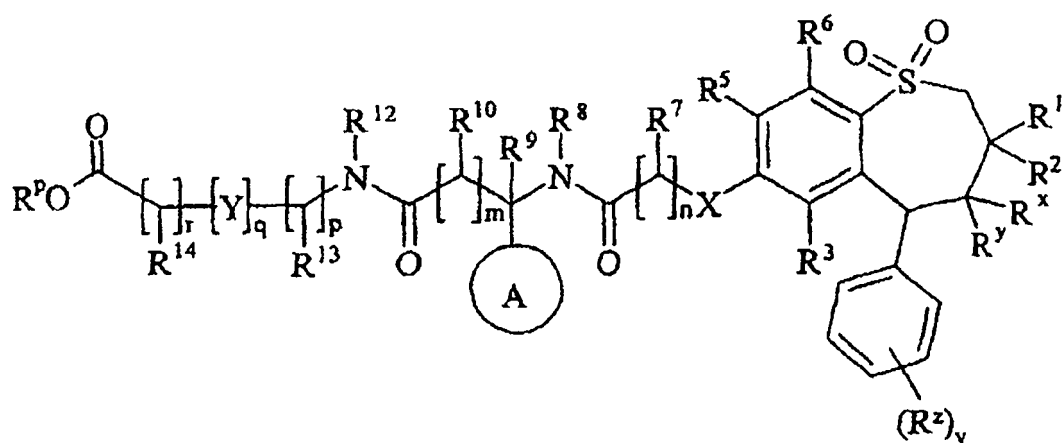
o (XIb):



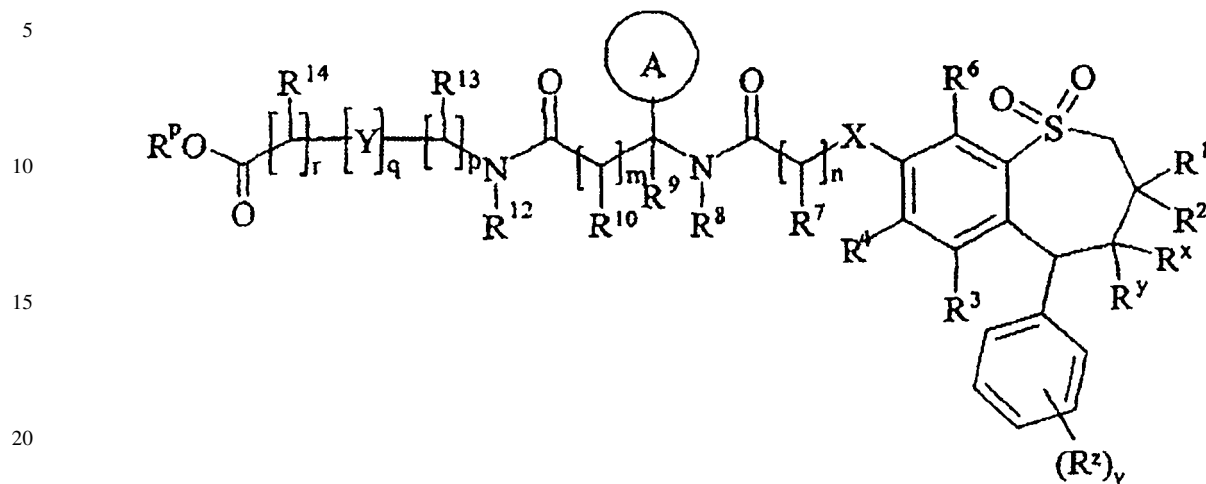
30

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

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



o (XIIf):

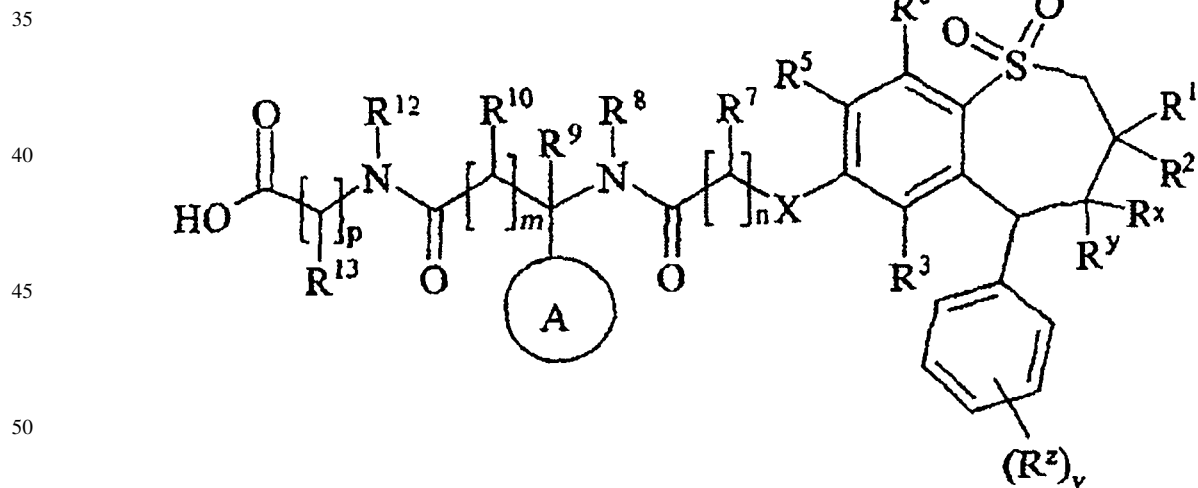


(XIIf)

25

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

30 Procedimiento 9): 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 (XIIIa):



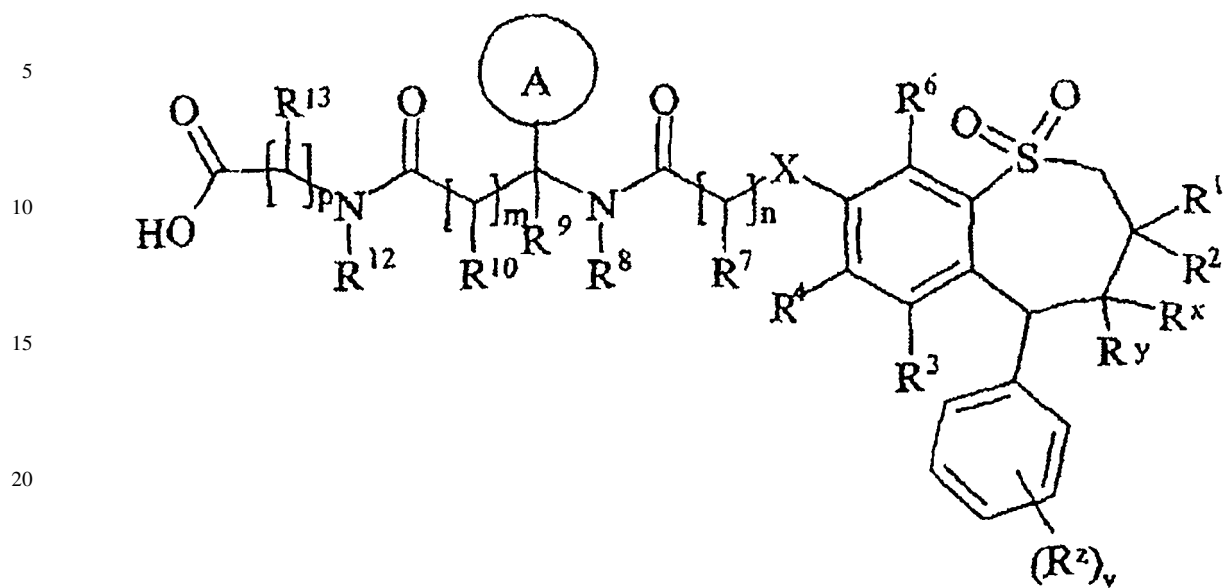
(XIIIa)

55

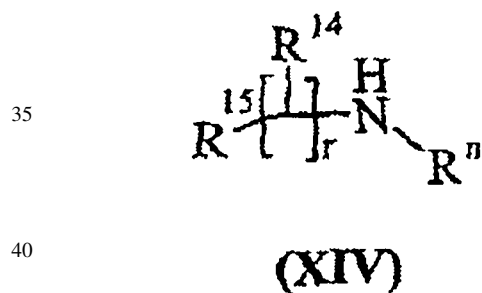
60

65

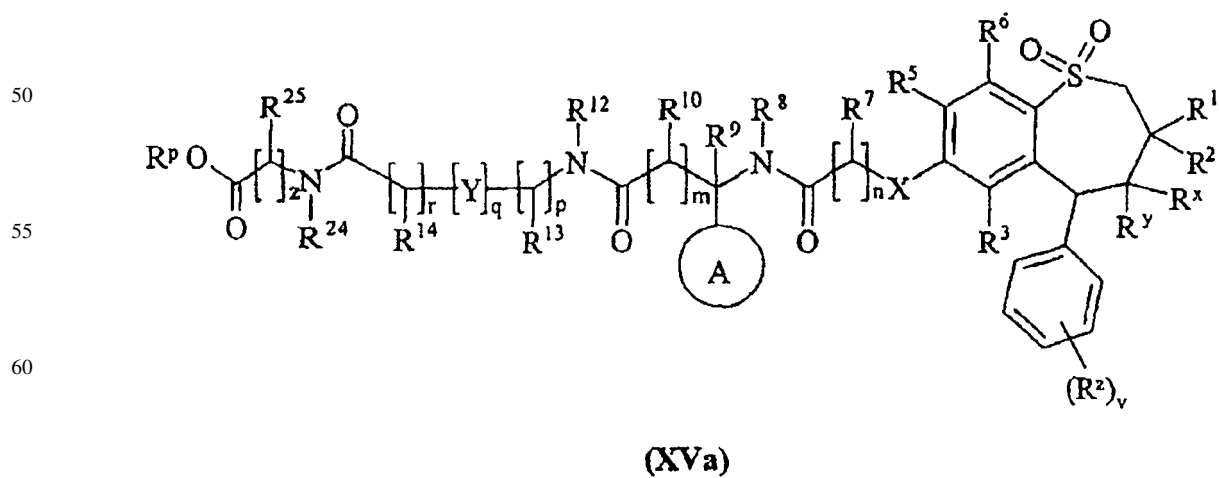
o (XIIIb):



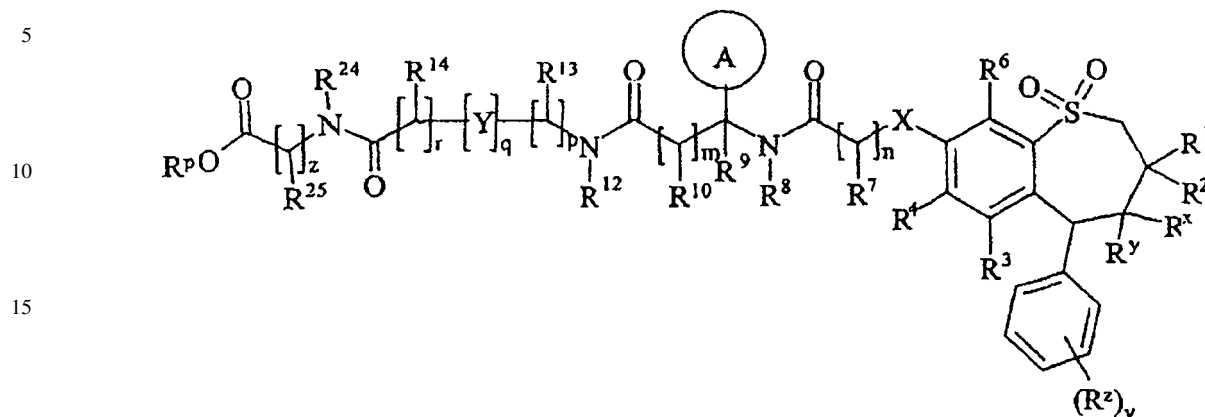
o un derivado activado del mismo, con una amina de fórmula (XIV):



Procedimiento 10): para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB), R¹⁵ es un grupo de fórmula (IC), y R²⁶ es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (XVa):

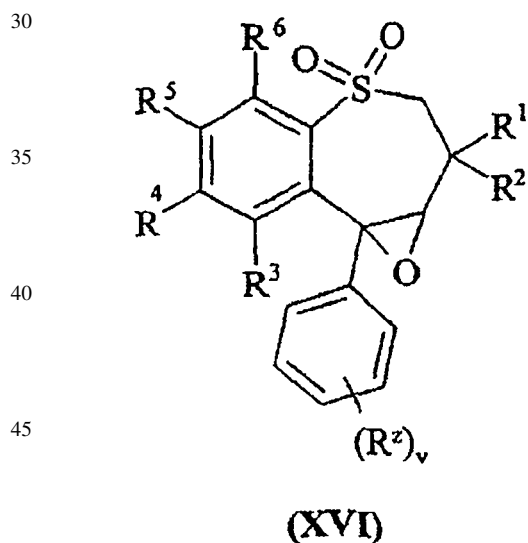


o (XVb):



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

o Procedimiento 11): para compuestos de fórmula (I), en la que uno de R^x y R^y es hidroxilo y el otro es hidrógeno, hidrogenar un epóxido de fórmula (XVI):



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 o un profármaco.

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

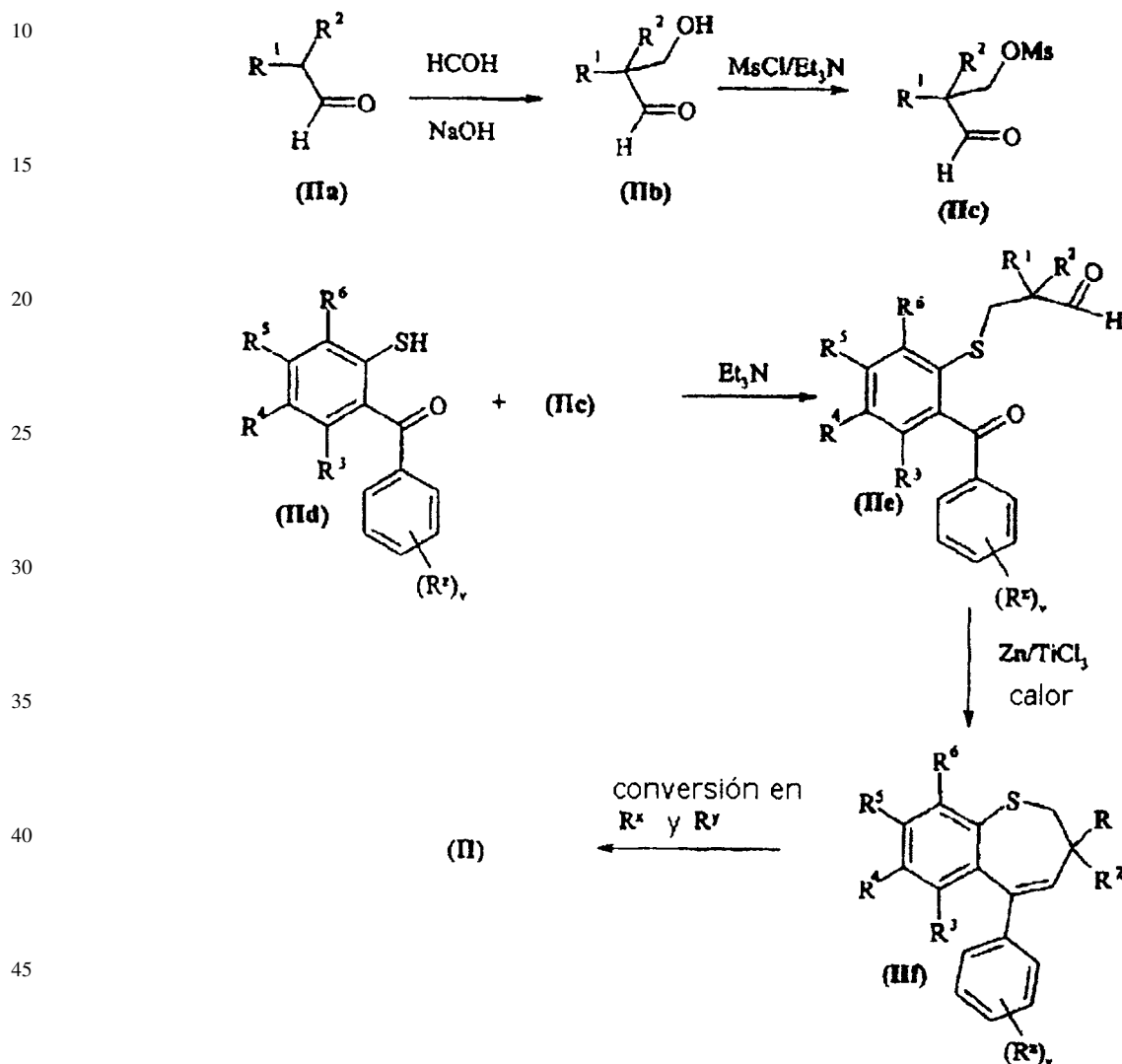
R^p , junto con el grupo $-OC(O)-$, al que está unido, forma un éster. Preferiblemente, R^p es metilo o etilo. Más preferiblemente, R^p es metilo. En otro aspecto de la invención, R^p es alquilo C_{1-6} o fenil-alquilo C_{1-6} , preferiblemente alquilo C_{1-4} o bencilo, más preferiblemente *t*-butilo, metilo, etilo o bencilo.

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

Procedimiento 1): las benzotiepinas de fórmula (II) se pueden oxidar en condiciones de oxidación estándares del azufre; por ejemplo, usando peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente a o próxima a la temperatura ambiente.

5 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según el Esquema 1:

Esquema 1



50 Los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

55 Procedimiento 2): los compuestos de fórmulas (IIIa) o (IIIb) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (IV) en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato sódico, o una base orgánica, tal como la base de Hunig, en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano o tetrahydrofurano, a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente a o próxima a la temperatura de reflujo.

60 Los compuestos de fórmulas (IIIa) o (IIIb) se pueden preparar de manera similar a los compuestos de fórmula (II) (pero en la que R⁴ o R⁵ es -OH, -NH(R^a) o -SH, seguido de la etapa de oxidación del Procedimiento 1). Además, los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb), en la que X es -O- o -NR^a, se pueden preparar mediante el procedimiento de los documentos WO 96/08484 o WO 98/40375.

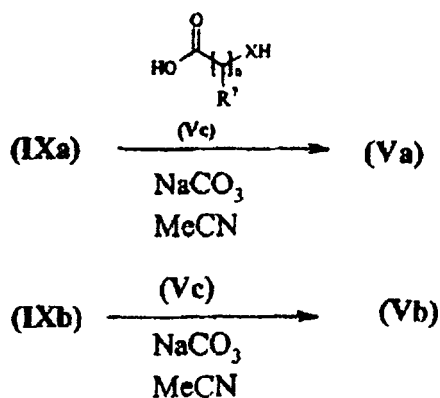
65 Los compuestos de fórmula (IV) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan mediante procedimientos estándares conocidos en la técnica.

Procedimiento 3) y Procedimiento 4) y Procedimiento 5) y Procedimiento 9): los ácidos y 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 estándares conocidos en la técnica, o, por ejemplo, carbonildiimidazol y diciclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*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 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, 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 (Va) o (Vb), en las que X = -O-, -NR^a, -S-, se pueden preparar según el Esquema 2:

Esquema 2



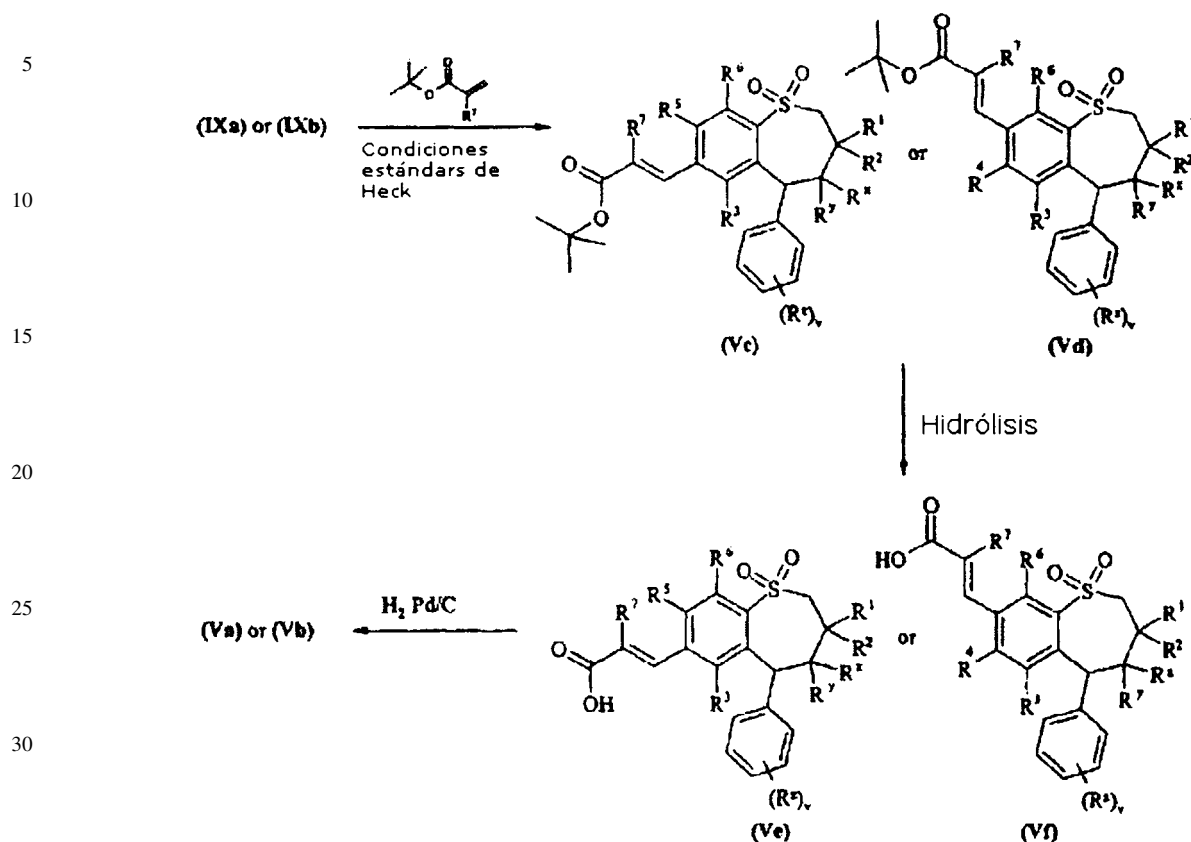
en las que L en (IXa) y (IXb) es un grupo desplazable, por ejemplo bromo, cloro, fluoro, mesilo o tosilo, y en las que X es -O-, -S-, NR^a (opcionalmente para -SO- y -SO₂- seguido de la etapa de oxidación del Procedimiento 1).

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

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

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 3



La persona experta apreciar\u00e1 que el esquema de reacci\u00f3n anterior se puede manipular para preparar los compuestos de f\u00f3rmulas (Va) o (Vb) en las que n es 2 \u00f3 3.

Los compuestos de f\u00f3rmulas (XIIIa) o (XIIIb) se pueden preparar mediante manipulaciones conocidas por la persona experta en los procedimientos descritos aqu\u00ed.

Los compuestos de f\u00f3rmulas (Vc), (VI), (VII), (VIII) y (XIV) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliograf\u00eda, o se preparan mediante procedimientos est\u00e1ndares conocidos en la t\u00e9cnica.

Procedimiento 6): los compuestos de f\u00f3rmulas (IXa) y (IXb) se pueden hacer reaccionar con tioles de f\u00f3rmula (X) en presencia de una base, por ejemplo una base inorg\u00e1nica tal como carbonato de sodio, o una base org\u00e1nica 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\u00b0C hasta la temperatura de reflujo.

Los compuestos de f\u00f3rmulas (IXa) y (IXb) se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos anteriores para la preparaci\u00f3n de los compuestos de f\u00f3rmula (I), pero en la que uno de R⁴ y R⁵ es L.

Los compuestos de f\u00f3rmula (X) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliograf\u00eda, o se preparan mediante procedimientos est\u00e1ndares conocidos en la t\u00e9cnica.

Procedimiento 7) y Procedimiento 8) y Procedimiento 10): los \u00e9steres de f\u00f3rmulas (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) y (XVb) se pueden desproteger usando condiciones est\u00e1ndares tales como las descritas m\u00e1s abajo, por ejemplo se pueden desproteger con hidr\u00f3xido s\u00f3dico en metanol, a temperatura ambiente.

Los \u00e9steres de f\u00f3rmulas (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) y (XVb) se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos anteriores para la preparaci\u00f3n de compuestos de f\u00f3rmula (I), pero en la que R¹¹ o R¹⁵ o R²⁶ es un \u00e9ster.

Procedimiento 11): los compuestos de f\u00f3rmula (XVI) se pueden hidrogenar en condiciones est\u00e1ndares, tales como en presencia de un catalizador de paladio.

Los compuestos de f\u00f3rmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de f\u00f3rmula (IIf) con \u00e1cido m-cloroperoxisbenzoico en exceso.

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 aromática, 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 alquilsulfinito o alquilsulfonilo.

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. 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 hidroxilo, 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 alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, 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 alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo, 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 arilmetoxicarbonilo, 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 hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las 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 alcanilo o un grupo aroilo, 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 arilmetilo, 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 inhibidora 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 transfectadas con IBAT (Smith L., Price-Jones M. J., Hugnes K. T. y Jones N. R. A.; *J Biomolecular Screening*, 3, 227-230), o *in vivo* estudiando el efecto 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 2 275 000 T3

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

5 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. 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.

15 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.

20 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.

25 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.

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, como se define aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto inhibidor de IBAT 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 la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como se define aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

40 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.

45 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.

50 Aquí, cuando se dice “la producción de un efecto inhibidor de IBAT” o “producir un efecto inhibidor de IBAT”, esto se refiere particularmente al tratamiento de estados hiperlipidémicos. En otro aspecto, “la producción de un efecto inhibidor de IBAT” o “producir un efecto inhibidor de IBAT” se refiere al 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 otro aspecto, “la producción de un efecto inhibidor de IBAT” o “producir un efecto inhibidor de IBAT” se refiere al tratamiento de enfermedades médicas diferentes tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hipertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia venosa periférica, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, tiras 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 otro aspecto, “la producción de un efecto inhibidor de IBAT” o “producir un efecto inhibidor de IBAT” se refiere al tratamiento de aterosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia venosa periférica, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

65 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 hipolipidémico adicional, para el tratamiento conjunto de hiperlipidemia.

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, 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.

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 íleon. 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 colestipol. 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.

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.

También se describe aquí 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.

También se describe aquí 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.

También se describe aquí 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.

ES 2 275 000 T3

También se describe aquí un kit que comprende:

- 5 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
- 10 c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

También se describe aquí un kit que comprende:

- 15 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
- 20 c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

También se describe aquí un kit que comprende:

- 25 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;
- 30 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.

También se describe aquí 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, 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;
- 40 c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

También se describe aquí 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 dosis unitaria;
- b) un aglutinante de ácidos biliares, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- 50 c) un medio de recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

También se describe aquí un kit que comprende:

- 55 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;
- 60 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
- 65 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, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un

ES 2 275 000 T3

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 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.

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.

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.

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.

También se describe aquí 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.

También se describe aquí 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.

También se describe aquí 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.

También se describe aquí 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 uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

- > un inhibidor de CETP (proteína de transferencia de ester de colesterilo), 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;
- > 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;

ES 2 275 000 T3

- > un inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsomial), por ejemplo los descritos en Science, 282, 751-54, 1998, que se incorporan aquí como referencia;
- 5 -> un derivado de ácido fíbrico, por ejemplo clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato;
- > un derivado de ácido nicotínico, por ejemplo ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;
- > un compuesto fitosterólico, por ejemplo estanoles;
- 10 -> probucol;
- > un compuesto contra la obesidad, por ejemplo orlistat (documento EP 129.748) y sibutramina (documentos GB 2.184.122 y US 4.929.629);
- 15 -> un compuesto antihipertensivo, por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueante adrenérgico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un bloqueante beta-adrenérgico, un bloqueante alfa/beta-adrenérgico mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueante de los canales de calcio, un diurético o un vasodilatador;
- 20 -> insulina;
- > sulfonilureas, incluyendo glibenclamida, tolbutamida;
- > metformina; y/o
- 25 -> 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, alatrioprilol, altioprilol cálcico, an-covenina, benazeprilo, hidrocloreuro de benazeprilo, benazeprilat, benzoilcaptoprilol, captoprilol, captoprilol-cisteína, captoprilol-glutaciona, ceranaprilol, ceranoprilol, ceronaprilol, cilazaprilol, cilazaprilat, delaprilol, delaprilol-diácido, enalaprilol, enalaprilat, enaprilol, epicaptoprilol, foroximitina, fosfenoprilol, fosenoprilol, fosenoprilol sódico, fosinoprilol, fosinoprilol sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprilol, glicoprilol, hemorfina-4, idraprilol, imidaprilol, indolaprilol, indolaprilat, libenzaprilol, lisinoprilol, liciumina A, liciumina B, mixanaprilol, moexiprilol, moexiprilat, moveltiprilol, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentoprilol, perindoprilol, perindoprilat, pivaloprilol, pivoprilol, quinaprilol, hidrocloreuro de quinaprilol, quinaprilat, ramiprilol, ramiprilat, espiraprilol, hidrocloreuro de espiraprilol, spiraprilat, espioprilol, hidrocloreuro de espioprilol, temocaprilol, hidrocloreuro de temocaprilol, teprotida, trandolaprilol, trandolaprilat, utibaprilol, zabiciprilol, zabiciprilat, zofenoprilol y zofenoprilat. Los inhibidores de ACE preferidos para uso en la presente invención son ramiprilol, ramiprilat, lisinoprilol, enalaprilol y enalaprilat. Los inhibidores de ACE más preferidos para uso en

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 documentos WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las Solicitudes de 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, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, GW 9578, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, eglitazona, proglitazona, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041, NN622/Ragaglitazar, BMS 298585 y GW 2433. Particularmente, un agonista 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.

ES 2 275 000 T3

También se describe aquí 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 agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

También se describe aquí 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 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 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.

También se describe aquí 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.

También se incluye aquí 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 dosificación unitaria;
- b) un agonista de PPAR alfa y/o gamma, 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.

También se incluye aquí 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 dosificación unitaria;
- b) un agonista de PPAR alfa y/o gamma, 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.

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.

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.

También se describe aquí 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 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.

ES 2 275 000 T3

Muchos de los intermedios descritos aquí son nuevos. Por ejemplo, los compuestos de fórmulas (XIa), (XIb), (XIIa), (XIIb), (XVa) y (XVb) muestran actividad inhibidora de IBAT cuando se ensayan en los ensayos *in vitro* citados anteriormente.

5 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:

10

(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;

15

(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;

20

(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;

25

(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 CD_3OD 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, doblete; t, triplete; tt, triplete triplete; q, cuartete; tq, triplete cuartete; m, multiplete; br, ancho; los LCMS se registraron en un aparato Waters ZMD, LC columna xTerra MS C_8 (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^+);

35

(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;

40

(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;

45

(viii) cuando las disoluciones se secaron, el agente secante fue sulfato de sodio;

(ix) cuando se cita una columna "ISOLUTE", esto significa una columna que contiene 2 g de sílice, estando la sílice contenida en una jeringuilla desechable de 6 ml, y soportada mediante un disco poroso de 54Å de tamaño de poros, obtenida de International Sorbent Technology con el nombre "ISOLUTE"; "ISOLUTE" es una marca registrada;

50

(x) las siguientes abreviaturas se pueden usar aquí en lo anterior o en lo sucesivo:

DCM diclorometano;

55

DMF N,N-dimetilformamida;

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

EtOAc acetato de etilo; y

60

MeCN acetonitrilo.

65

ES 2 275 000 T3

Ejemplo 1

1,1-Dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(N{(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

5 Se disolvieron 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(carboximetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina (Método 3; 40 mg, 0,086 mmoles), (R)-α-[N-(*t*-butoxi-carbonilmetil)carbamoil]bencilamina (Método 2; 31 mg, 0,117 mmoles) y TBTU (45 mg, 0,140 mmoles) en DCM (2,5 ml), y se añadió 2,6-lutidina (0,03 ml, 0,243 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de sílice. El éster bruto se disolvió en DCM (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, los disolventes se evaporaron, y la purificación con HPLC preparativa, usando tampón de MeCN/acetato de amonio (50:50), dio el compuesto del título (26 mg, 46%). RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,74 (t, 3H), 0,84 (t, 3H), 1,02 (m, 1H), 1,18-1,46 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 3,08/3,15 (ABq, 2H), 3,56-3,85 (m, 4H), 3,94 (s, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 7,21-7,44 (m, 11H), 7,73 (dd, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,82 (m, 1H).

Ejemplo 2

Sal de amonio de 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(N-{{(R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

25 Se disolvieron 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(carboximetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina (Método 3; 50 mg, 0,108 mmoles), ácido 2-{{[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)etanoil]amino}etanosulfónico (Método 4; 35 mg, 0,127 mmoles) y TBTU (45 mg, 0,140 mmoles) en DMF (2 ml), y se añadió N-metilmorfolina (0,03 ml, 0,270 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con tampón de MeCN/acetato de amonio (50:50), y se purificó con HPLC preparativa, usando un tampón de MeCN/acetato de amonio (50:50), para dar el compuesto del título (49 mg, 61%). RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,74 (t, 3H), 0,84 (t, 3H), 1,02 (m, 1H), 1,18-1,46 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,67 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 9H), 7,76 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,68 (dd, 1H).

Ejemplo 3

1,1-Dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-{N-[α-(carboxi)-2-fluorobencil]carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

35 Se añadieron 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(carboximetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina (Método 3; 59 mg, 0,13 mmoles) e hidrocloreto de amino(2-fluorofenil)acetato de metilo (40 mg, 0,18 mmoles) a DCM (3,0 ml), y se añadió 2,6-lutidina (0,04 ml, 0,38 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se añadió TBTU (58 mg, 0,18 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml), y se lavó con HCl (ac., 1 M, 5 ml). La capa de DCM se separó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (2,0 ml) y agua (1,0 ml), y se añadió NaOH (ac. 1 M, 30 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se paralizó con HCl (ac., 1 M), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se purificaron con HPLC preparativa, usando un tampón de MeCN/acetato de amonio 40:60, para dar el compuesto del título (70 mg, 89%). RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,74 (t, 3H), 0,84 (t, 3H), 1,00 (m, 1H), 1,18-1,46 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 5,04 (t, 1H), 5,23 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,94-7,44 (m, 11H), 7,70 (t, 1H), 8,40 (m, 1H).

Ejemplo 4

1,1-Dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-{N-[1-(carboxi)-1-(tien-2-il)metil]carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

55 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento del Ejemplo 3, pero con hidrocloreto de amino(tien-2-il)acetato de metilo como material de partida. RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,74 (t, 3H), 0,84 (t, 3H), 1,01 (m, 1H), 1,20-1,47 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 7,75 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H).

60 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.

65

ES 2 275 000 T3

Método 1

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

- 5 Se disolvió ácido (2*R*)-{[(benciloxi)carbonil]amino}-(fenil)acético (10 g, 35,0 mmoles) e hidrocloreuro 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 minutos 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 3,75 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó con 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).

Método 2

- 15 *(R)- α -[N-(*t*-Butoxicarbonilmetil)carbamoil]bencilamina*

- Se disolvió (*R*)-*N*-benciloxicarbonil- α -[*N*-(*t*-butoxi-carbonilmetil)carbamoil]bencilamina (Método 1; 12,8 g, 32,2 mmoles) en EtOH (99%, 200 ml) y tolueno (50 ml). Se añadió Pd/C (10%, 0,65 g), y se llevó a cabo una hidrogenación a presión atmosférica durante 5,5 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, y los disolventes se evaporaron 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).

Método 3

- 25 *1,1-Dioxo-3-butyl-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(carboximetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina*

- Se disolvió 1,1-dioxo-3-butyl-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina (preparada según el documento WO 98/40375; 300 mg, 0,77 mmoles) en DMF (3 ml), y se añadió carbonato de cesio (540 mg, 1,66 mmoles) seguido de tioglicolato de etilo (0,17 ml, 1,54 mmoles), y la mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas en un Smith Synthesiser, a 100°C durante 5 min. La mezcla de reacción se añadió a agua (25 ml), se extrajo con DCM (5 x 5 ml), y se concentró. El éster etílico bruto se disolvió en THF (4 ml) y agua (2 ml), y se añadió NaOH (1 M, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se paralizó con HCl (1 M), se diluyó con agua (25 ml), y se extrajo con DCM (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se purificaron con HPLC preparativa, usando tampón de MeCN/acetato de amonio como eluyente (50:50), para dar el compuesto del título (172 mg, 48%). RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,74 (t, 3H), 0,84 (t, 3H), 1,01 (m, 1H), 1,18-1,46 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 3,07/3,12 (ABq, 2H), 3,33/3,39 (ABq, 2H), 3,95 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,73 (d, 1H).

Método 4

- 40 *Ácido 2-{[(2*R*)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)etanoil]amino}-etanosulfónico*

- Se disolvió *N*-Boc-4-hidroxifenilglicina (1,00 g, 3,21 mmoles) en DMF (5 ml), y se añadió taurina tetrabutylamónica (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 retiró después de 30 minutos, 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 reflujo en etanol (100 ml) durante 1 hora. La filtración produjo el compuesto del título puro como un sólido blanco, 626 mg (71%). RMN (DMSO-*d*₆): 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).

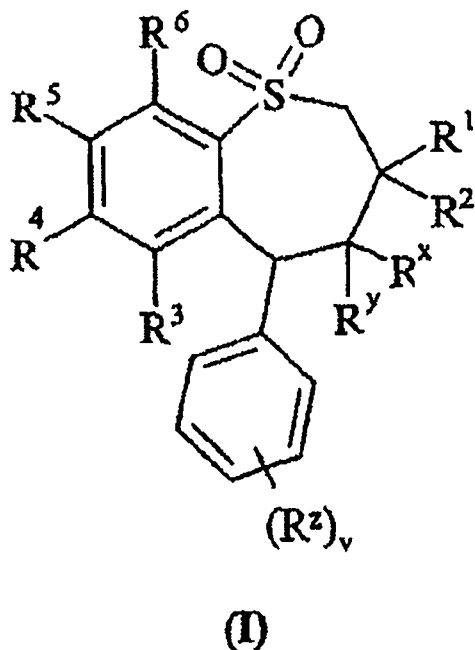
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

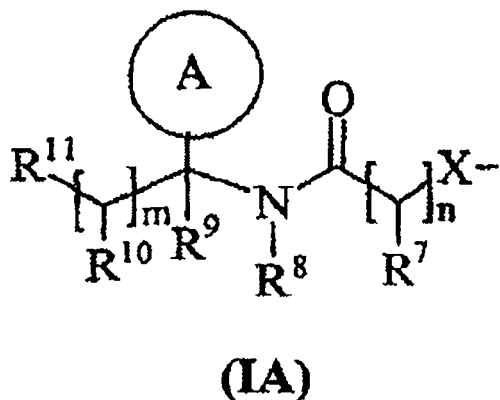
Uno de R^1 y R^2 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

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

R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{2-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} -oxi, N -(alquilo C_{1-6})amino, N,N -(alquilo C_{1-6})₂amino, alcanilo C_{1-6} -amino, N -(alquilo C_{1-6})-carbamoilo, N,N -(alquilo C_{1-6})₂carbamoilo, alquilo C_{1-6} -S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, N -(alquilo C_{1-6})sulfamoilo y N,N -(alquilo C_{1-6})₂sulfamoilo;

v es 0-5;

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



ES 2 275 000 T3

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} -oxi, N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})₂amino, alcanilo 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;

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} ;

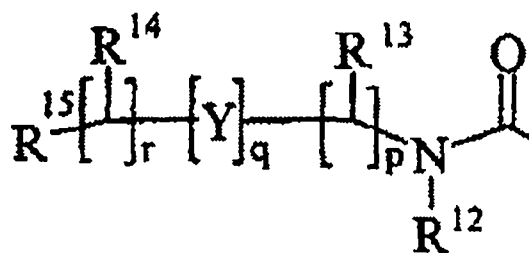
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^e), -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)

en la que:

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

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

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

R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) o -P(O)(OR^e)(R^f), 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;

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;

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

ES 2 275 000 T3

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄-oxi, *N*-(alquilo C₁₋₄)amino, *N,N*-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanilo C₁₋₄-amino, *N*-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, *N,N*-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₄-S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, *N*-(alquilo C₁₋₄) sulfamoilo y *N,N*-(alquilo 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;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄-oxi, *N*-(alquilo C₁₋₄)amino, *N,N*-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanilo C₁₋₄-amino, *N*-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, *N,N*-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₄-S(O)_a en el que a es 0 a 2, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, *N*-(alquilo C₁₋₄) sulfamoilo, *N,N*-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfona, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) o -P(O)(OR^a)(R^b), 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;

R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, 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, metilsulfino, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo;

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

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que uno de R¹ y R² es etilo y el otro es butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que uno de R^x y R^y es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que v es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ y R⁶ son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

6. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ es *N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}-carbamoilmetiltio o *N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)-carbamoil]-4-hidroxibencil}-carbamoilmetiltio.

7. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁵ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

8. Un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, seleccionado de:

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxilo-5-fenil-7-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

Sal de amonio de 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxilo-5-fenil-7-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

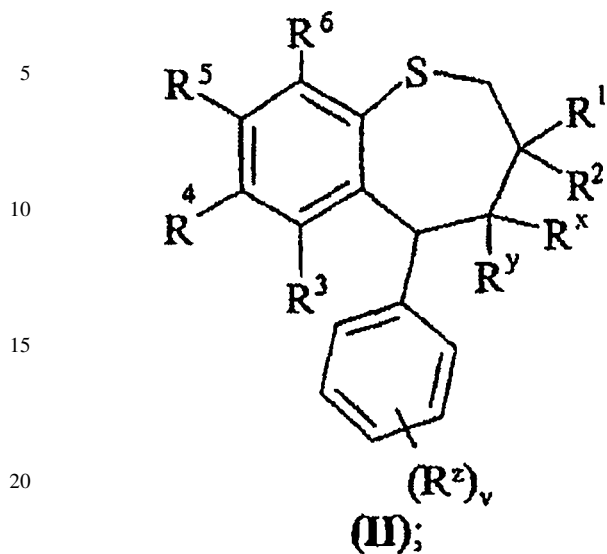
1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxilo-5-fenil-7-{*N*-[α -(carboxi)-2-fluorobencil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina; y

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxilo-5-fenil-7-{*N*-[1-(carboxi)-1-(tien-2-il)metil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

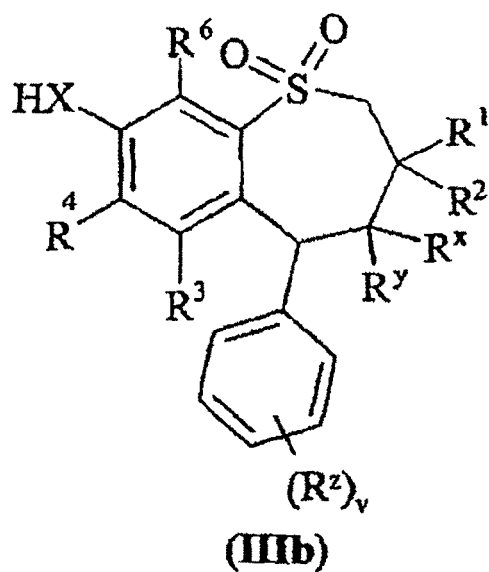
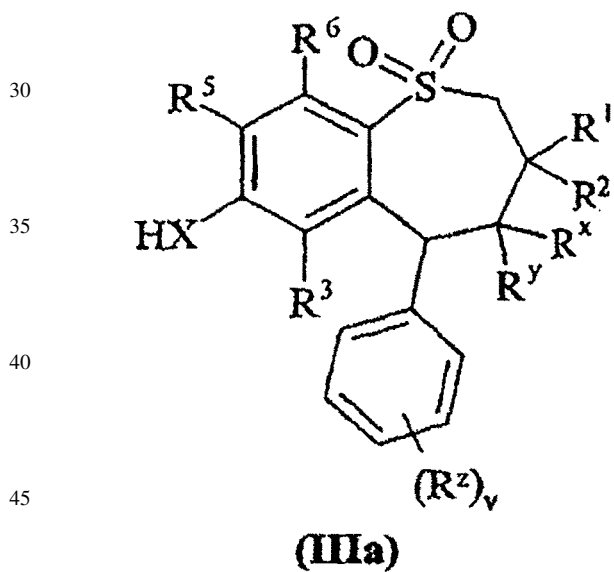
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

9. Un procedimiento para la preparación de 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 1-8, procedimiento el cual comprende:

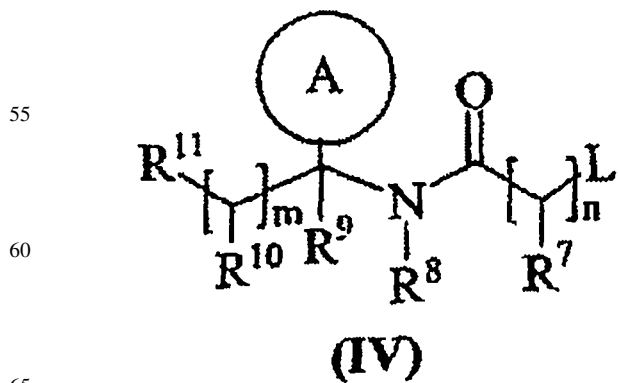
Procedimiento 1): oxidar una benzotiepina de fórmula (II):



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

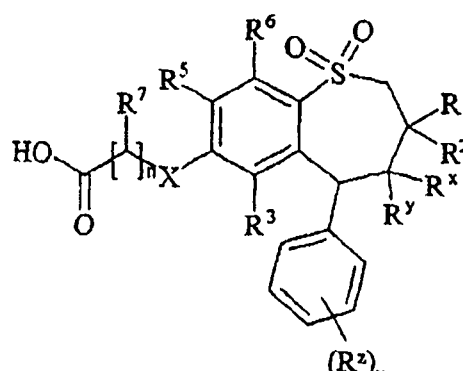
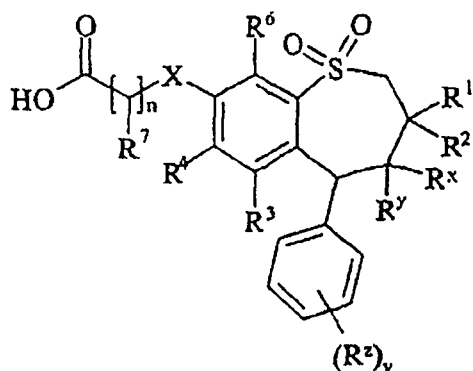


50 con un compuesto de fórmula (IV):

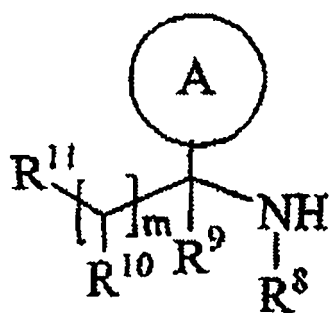


en la que L es un grupo desplazable;

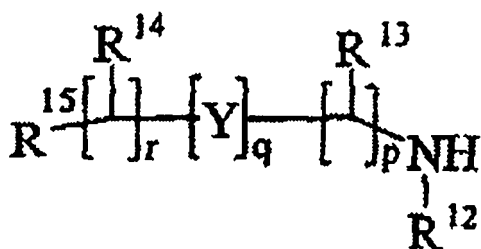
Procedimiento 3): hacer reaccionar un ácido de fórmula (Va) o (Vb):



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



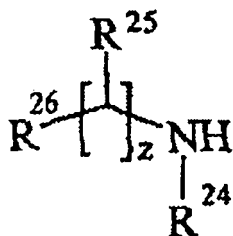
45 Procedimiento 4): para compuestos de formula (I) en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que R¹¹ es carboxi, con una amina de fórmula (VII):



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

5

10



15

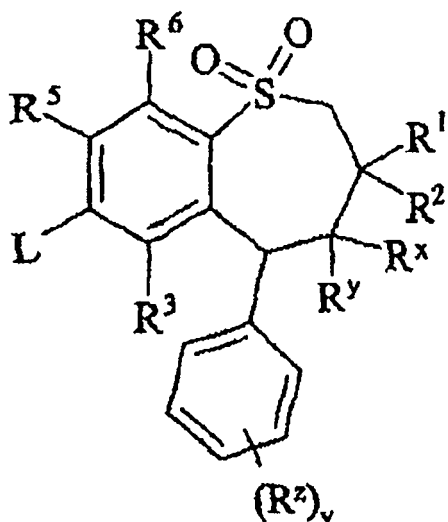
(VIII)

20

Procedimiento 6): para compuestos de formula (I) en la que uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de alquil C₁₋₆-tio, opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más R¹⁶, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb):

25

30

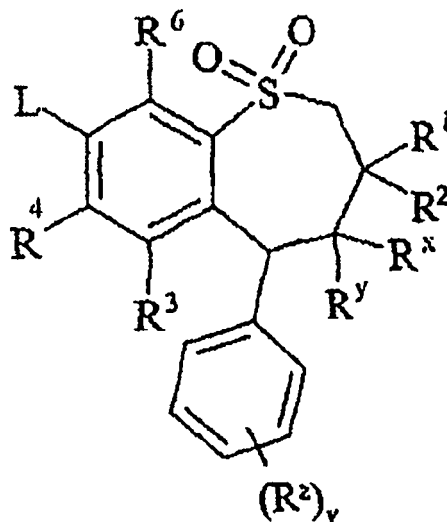


35

40

45

(IXa)



50

(IXb)

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

55



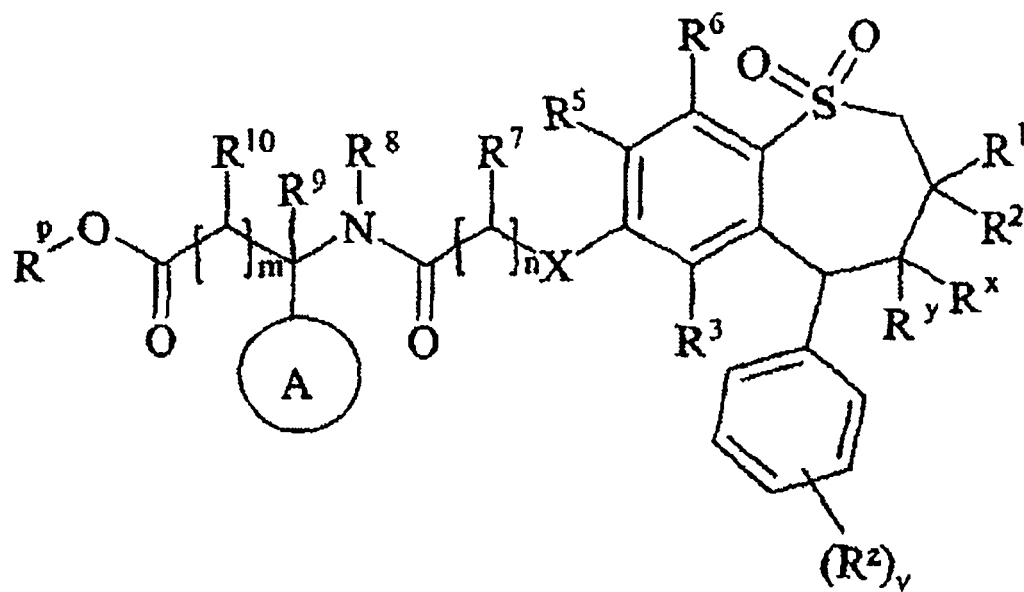
(X)

en la que R^m es alquil C₁₋₆-tio opcionalmente sustituido sobre el carbono con uno o más R¹⁶,

60

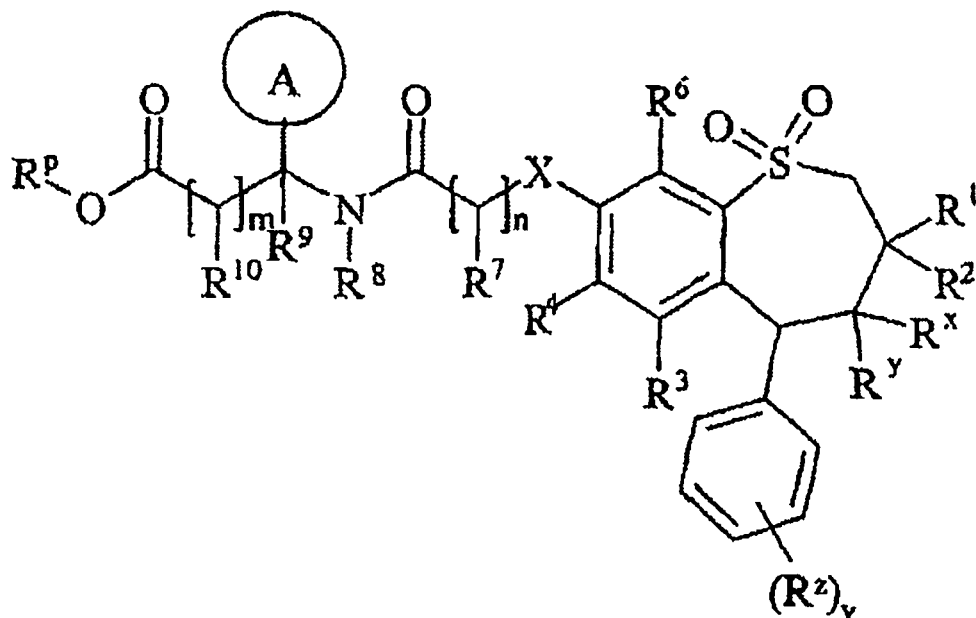
65

Procedimiento 7): para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (XIa):



(XIa)

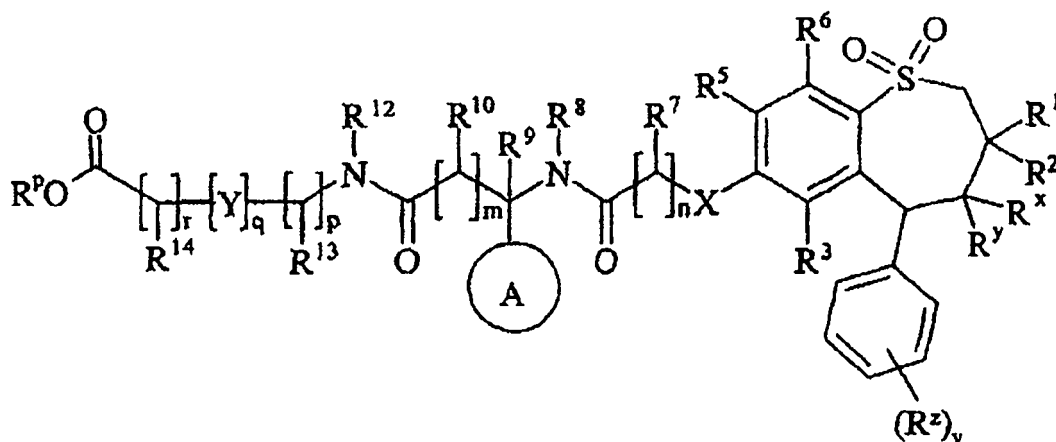
o (XIb):



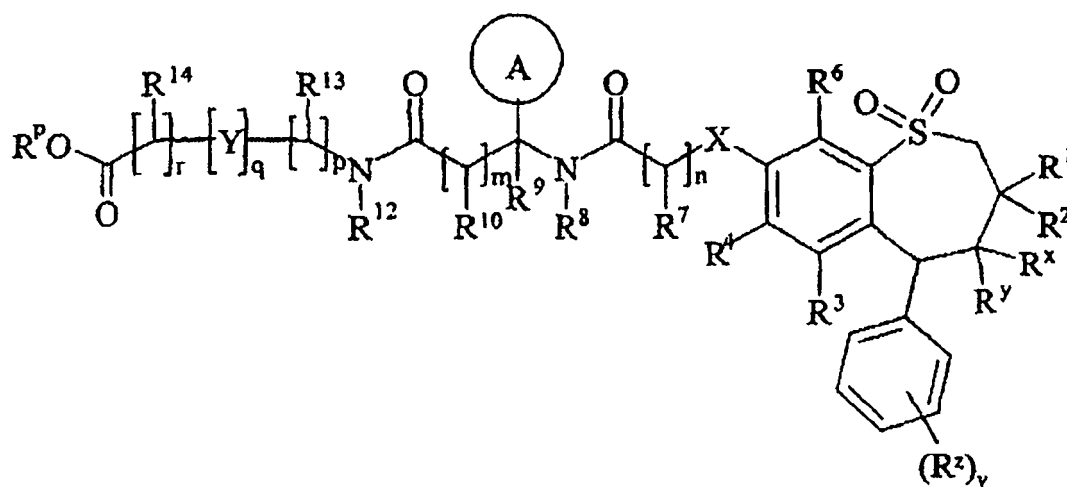
(XIb)

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

Procedimiento 8): para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB), y R¹⁵ es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (XIIa):

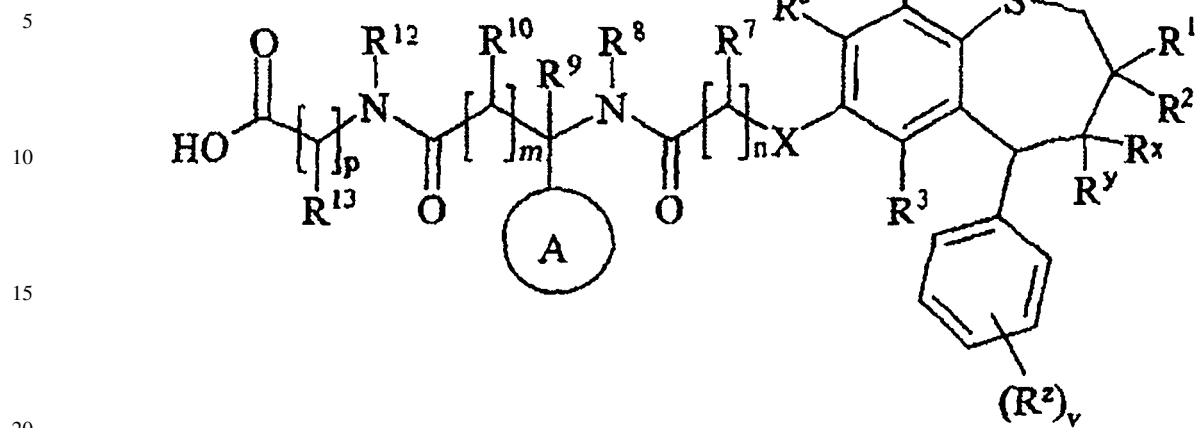


o (XIIb):



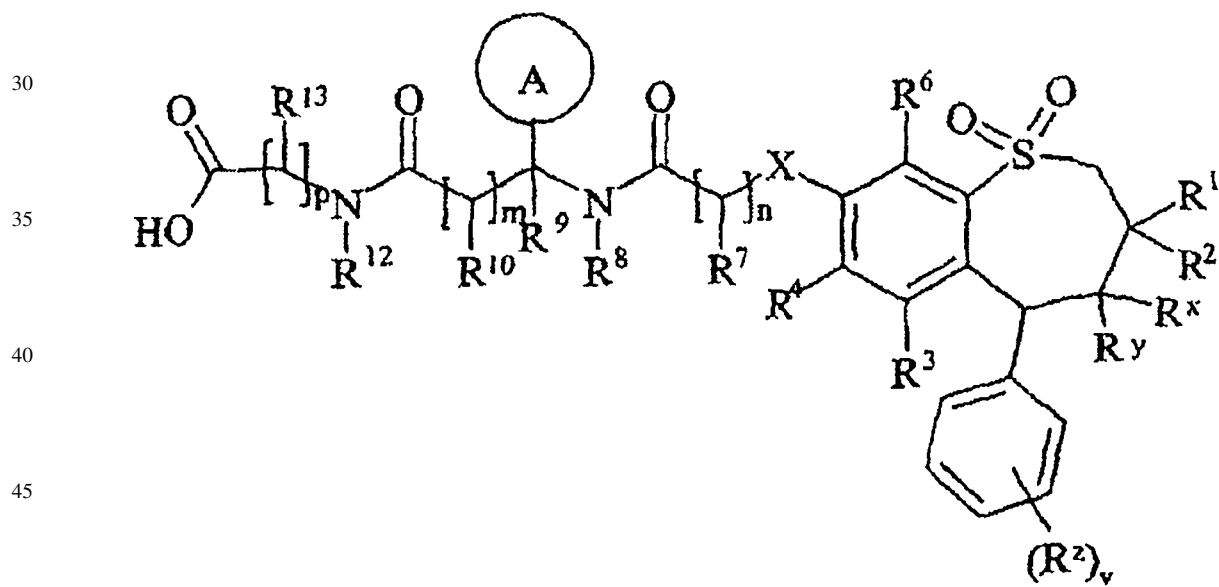
en las que R^P, junto con el grupo -OC(O)- al que está unido, forma un éster;

Procedimiento 9): 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 (XIIIa):



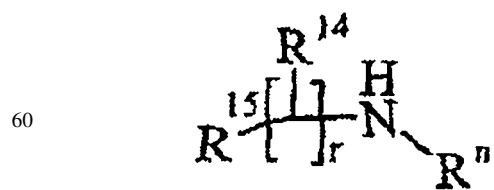
(XIIIa)

25 o (XIIIb):



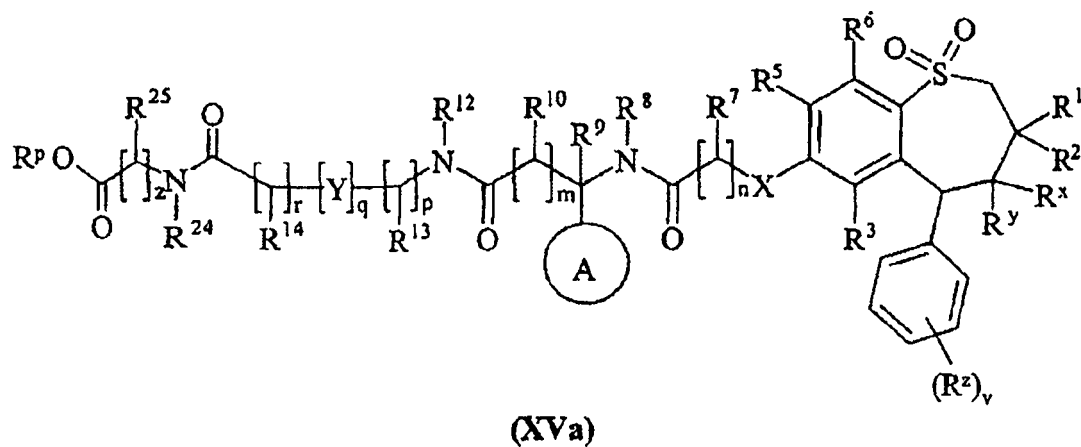
(XIIIb)

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

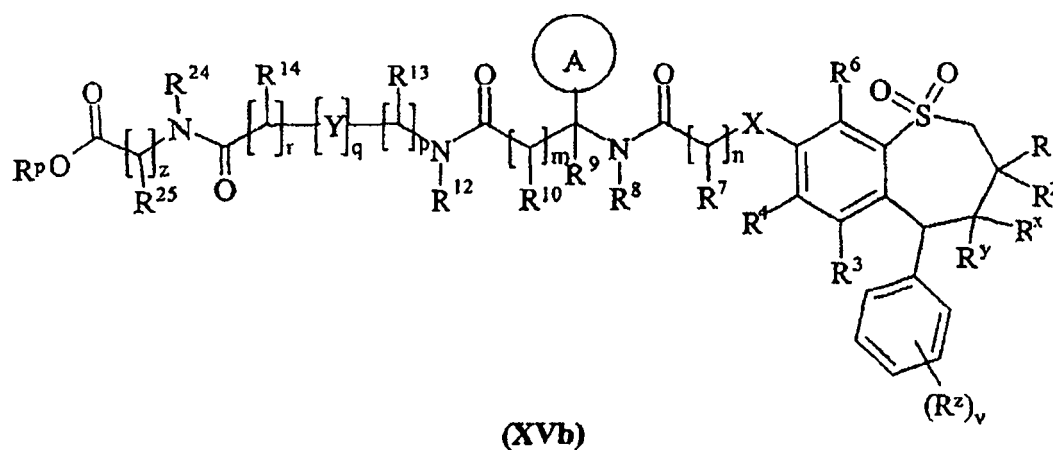


(XIV)

Procedimiento 10): para compuestos de fórmula (I) en la que R¹¹ es un grupo de fórmula (IB), R¹⁵ es un grupo de fórmula (IC), y R²⁶ es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (XVa):

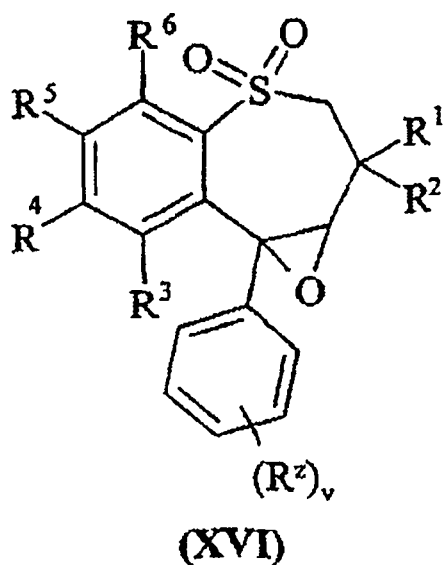


o (XVb):



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

o Procedimiento 11): para compuestos de formula (I), en la que uno de R^x y R^y es hidroxi y el otro es hidrógeno, hidrogenar un epóxido de fórmula (XVI):



y después, si es necesario o deseable:

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

5 ii) eliminar cualquiera de los grupos protectores;

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco.

10 10. 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 8, para uso como medicamento.

15 11. 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 8, para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

12. El uso de 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 8, 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.

20 13. 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 8, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 14. 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 8, 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.

30 15. 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 8, y un aglutinante de ácidos biliares, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 16. 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 8, 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.

40 17. Una composición según la reivindicación 14 o según la reivindicación 16, en la que el inhibidor de HMG CoA-reductasa es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

18. Una composición según la reivindicación 14 o según la reivindicación 16, en la que el inhibidor de HMG CoA-reductasa es rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 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 8, 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.

50 20. Una composición según la reivindicación 19, 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.

55

60

65