

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 350**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/554** (2006.01)  
**A61P 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07023058 .6**  
96 Fecha de presentación: **01.04.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1894564**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **USO DE UN INHIBIDOR DE IBAT PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DEL ESTREÑIMIENTO.**

30 Prioridad:  
**05.04.2003 GB 0307918**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2011**

73 Titular/es:  
**ALBIREO AB**  
**ARVID WALLGRENS BACKE 20**  
**431 46 GÖTEBORG, SE**

72 Inventor/es:  
**Abrahamsson, Hasse Roland y**  
**Gillberg, Per-Göran**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

**ES 2 368 350 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

Uso de un inhibidor de IBAT para el tratamiento o profilaxis del estreñimiento

5 La presente invención se refiere a un nuevo tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento funcional y del Síndrome de Intestino Irritable con predominio de estreñimiento (C-IBS). Más específicamente, la invención se refiere al uso de un inhibidor del transporte del ácido biliar del íleon (IBAT) en el tratamiento y/o profilaxis de estos trastornos, y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho inhibidor del IBAT para uso en el tratamiento y/o profilaxis de estos trastornos, como se define en las reivindicaciones.

10 El estreñimiento y/o sus síntomas asociados aflige a muchas personas en el Mundo Occidental, y la prevalencia es mucho mayor entre niños y personas ancianas. El estreñimiento se puede producir en una cantidad de hasta 20% de una población, dependiendo de factores demográficos, toma de muestras y definiciones usadas. En un estudio de aproximadamente 2000 personas en cinco países europeos diferentes (Gastroenterology 118:A720, 2000), una cantidad entre 6% y 23% de los sujetos afirmaron que habían experimentado estreñimiento durante los últimos 12 meses; aproximadamente el 20% de los sujetos había tomado un laxante dentro de ese período; y al menos un 10% experimentó dificultad, al menos una vez al mes, a la hora de defecar. En la 1991 National Health Interview Survey, 15 alrededor de 4,5 millones de personas de los Estados Unidos de América afirmaron que estaban estreñidos la mayoría o todas las veces. Aquellos que afirmaban sufrir estreñimiento eran muy a menudo mujeres, niños, y adultos de una edad de 65 y más años. Las mujeres embarazadas también se quejan de estreñimiento, y es un problema habitual tras el nacimiento de los hijos o cirugía. Las mujeres constituyen el grupo más numeroso de pacientes con estreñimiento, y en la mayoría de los estudios el problema aumenta con la edad.

20 Las encuestas de poblaciones occidentales han revelado IBS en 15-20% de adolescentes y adultos, con una mayor prevalencia en mujeres (la prevalencia es variable en otras poblaciones). El 30 a 35% de los pacientes con IBS tienen estreñimiento como síntoma principal, junto con dolor abdominal y/o malestar (C-IBS).

25 Las causas del estreñimiento varían, e incluyen factores generales tales como el sexo, la edad, la nacionalidad, la dieta y el ejercicio; la anatomía y función colónicas, tales como los contenidos del lumen, la absorción de agua y sodio, el diámetro y longitud del colon y la función motora colónica; la función defecante tal como la defunción normal, fallo de relajación del complejo del esfínter anal, esfuerzos ineficaces, sensación rectal disminuida, y tamaño y consistencia de las heces; trastornos del anorrecto y de la base pélvica; y factores psicológicos y de comportamiento. Algunas enfermedades pueden provocar o dar como resultado estreñimiento, por ejemplo 30 trastornos neurológicos tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson; pseudo-obstrucción intestinal idiopática crónica; apoplejía y lesiones de la médula espinal; afecciones metabólicas y endocrinas, tales como diabetes, glándula tiroidea subactiva o sobreactiva, y uremia; y trastornos sistémicos, tales como amiloidosis, lupus y esclerodermia. También pueden provocar estreñimiento algunos tratamientos con fármacos, incluyendo analgésicos tales como opiáceos, anticolinérgicos tales como antiespasmódicos, antidepressivos tricíclicos, fenotiazolinas y antimuscarínicos; antagonistas del receptor de serotonina; y antiácidos que contienen calcio/aluminio.

35 El estreñimiento funcional comprende un grupo de trastornos funcionales que presentan, como dificultad persistente, una defecación infrecuente o aparentemente incompleta. Es más habitual en mujeres, y habitualmente se encuentra que aumenta con la edad.

40 El IBS comprende un grupo de trastornos funcionales del intestino en los que el malestar o dolor abdominal está asociado con defecación o un cambio en el hábito del intestino, y con características de defecación trastornada. El IBS tiene un curso recidivante crónico, y se solapa con otros trastornos gastrointestinales funcionales. Es responsable de elevados gastos médicos directos y costes indirectos, incluyendo absentismo laboral.

45 Los síntomas asociados con el estreñimiento incluyen heces infrecuentes, la falta de necesidad para defecar, heces que son difíciles de defecar, esfuerzo ineficaz, la necesidad de dividir las heces, la sensación de evacuación incompleta, dolor anal o perianal, prolapso en el ano, y ensuciamiento de las ropas. El hinchamiento (distensión), malestar y dolor también son síntomas del estreñimiento. Cuando el dolor es un síntoma del estreñimiento, puede estar causado por diversos factores, que incluyen contracciones fuertes y distensión del intestino. También parece que hay una correlación entre las contracciones que se propagan a una amplitud elevada y el dolor en pacientes estreñidos (Dig Dis Sci 36, 827-862, 1991). Algunas veces se utilizan antiespasmódicos para aliviar este dolor, debido a que se cree que reducen las fuertes contracciones asociadas con el dolor (Pharmacol. Ther., 80, 49-98, 1998). Se ha encontrado que los compuestos antimuscarínicos atropina (Digestive Diseases & Sciences 40(6):1381-7, 1995) y zamifenacina (Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 561-8, 1997) reducen el dolor por estreñimiento.

50 Los regímenes de tratamiento actuales para el propio estreñimiento incluyen: (i) fibra dietética; (ii) otros laxantes que se expanden dentro del colon cuando se mezclan con agua, tales como silio, metilcelulosa, y poliacarbofil cálcico; (iii) disolución de polietilenglicol (PEG); (iv) laxantes estimulantes, tales como bisacodilo, picosulfato de sodio, o sennósidos; (v) agonistas de 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT<sub>4</sub>), tales como prucaloprida; (vi) enemas y supositorios; y 55 (vii) cirugía; pero los resultados terapéuticos de estos tratamientos a menudo son decepcionantes y pueden dar como resultado efectos secundarios desagradables. Por ejemplo, un aumento de la fibra dietética a menudo no alivia

el estreñimiento, y en algunos casos realmente empeora los síntomas, por ejemplo agravando la sensación de distensión (Gut 27:41, 1986). Los otros laxantes que se expanden en el colon cuando se mezclan con agua a menudo fracasan por la misma razón, y en general los laxantes que se expanden en el colon cuando se mezclan con agua sólo son adecuados para un uso a largo plazo, no son apropiados para el alivio rápido del estreñimiento temporal. El uso de disoluciones de PEG puede ser eficaz, pero generalmente implica beber grandes volúmenes de fluido (aproximadamente un litro por día, durante un período de hasta tres días) lo cual, además de ser desagradable, es claramente inadecuado para pacientes, por ejemplo niños, que tienen dificultad para beber tales cantidades. Los tratamientos con laxantes estimulantes tienen muchos efectos secundarios bien documentados, y pueden dar como resultado una dependencia y abuso de laxantes. Los agonistas de 5-HT<sub>4</sub>, además de tener el efecto deseado en el colon, pueden afectar al vaciado gástrico y al intestino delgado (Clinical Pharmacology & Therapeutics, 67:2 (P11-33), 2000), dando como resultado diarrea. Los enemas y supositorios pueden dar como resultado un daño serio a la mucosa rectal; además, si se usan grandes volúmenes en un enema, entonces puede ocurrir una grave intoxicación con agua si se retiene el enema. La cirugía, por ejemplo una colectomía, puede ser eficaz, pero también se ha documentado que produce resultados insatisfactorios, por ejemplo puede ser necesaria una cirugía posterior, el estreñimiento puede persistir, o se puede desarrollar diarrea con incontinencia.

También se ha documentado el efecto laxante de los ácidos biliares (Br J Surg 1979; 66; 776-9; Gut 1975, 16, 894-902; y Gut 1973, 14, 348-353) y, aunque es factible administrar ácidos biliares de forma oral para el tratamiento del estreñimiento (Myo Clinic Proceedings, 1973, 48, 356), tienen un efecto indeseado sobre el intestino delgado, en el que aumentan la movilidad – lo que potencialmente da como resultado efectos secundarios como la absorción reducida de los nutrientes.

Existe claramente la necesidad de identificar tratamientos adicionales para el estreñimiento, y preferiblemente tratamientos más eficaces, o aquellos con efectos secundarios reducidos.

En la bibliografía (véase más abajo) se han descrito muchos inhibidores de IBAT, y se han identificado como útiles en el tratamiento de estados y trastornos dislipidémicos, por ejemplo hiperlipidemia, y como útiles en la prevención y tratamiento de diferentes estados clínicos cardiovasculares, por ejemplo aterosclerosis. La razón para el tratamiento de un estado dislipidémico con un inhibidor de IBAT es que, aumentando la excreción de ácido biliar y colesterol, se debería lograr un balance de colesterol negativo favorable y una mejora del perfil lipoproteínico aterogénico.

El uso de un inhibidor de IBAT para tratar trastornos gastrointestinales (GI) no se ha sugerido ni contemplado en la bibliografía. De hecho, algunos informes sugieren que el tratamiento terapéutico de dislipidemia con un inhibidor de IBAT puede provocar realmente problemas gastrointestinales; por ejemplo, Glaxo SmithKline publicó un estudio clínico (resumen, DALM septiembre 2001) que muestra los efectos secundarios gastrointestinales (diarrea y cólico) durante la inhibición de IBAT en el hombre.

Schiller L R: "Artículo de repaso: "The therapy of constipation" Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2001 Reino Unido, vol. 15, nº 6, 2001, páginas 749-763, se refiere sólo a ácidos biliares. En la página 754, columna derecha, se mencionan los ácidos biliares como ejemplos de laxantes estimulantes. No menciona en absoluto a inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon. No hay nada en el artículo de Schiller que muestre que los inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (inhibidores de IBAT) en general tengan un efecto contra el estreñimiento. Además, no se mencionan en absoluto compuestos específicos según la presente invención.

La presente invención se refiere a un nuevo tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento con un inhibidor de IBAT. Este tratamiento y/o profilaxis da como resultado el suministro de ácidos biliares en el colon, en el que actúan como laxantes endógenos. El suministro local al colon evita los efectos secundarios (detallados más arriba) del suministro en forma oral de ácidos biliares, puesto que no afectarán a partes del tubo digestivo anteriores al colon. Evitando afectar al tubo digestivo por encima del colon, también sería de esperar, mediante la administración de un inhibidor de IBAT, que se produjesen ventajas con respecto a otros tratamientos con agentes farmacéuticos existentes, tales como agonistas de 5-HT<sub>4</sub>. Además, algunos inhibidores de IBAT tienen una biodisponibilidad muy baja (<2%), y en este caso la exposición sistémica es baja, dando como resultado un riesgo reducido de los efectos secundarios. Además, los inhibidores de IBAT podrían aliviar los síntomas del dolor mediante un mecanismo secundario similar a fármacos antimuscarínicos. Este alivio del dolor aumentaría debido a que los inhibidores de IBAT incrementarían la movilidad y la cantidad de agua en el contenido del intestino inferior. A su vez, esto conduciría a un contenido más suave, que es más fácil de mover y que no se acumula, y por lo tanto habría menos distensión de la pared del intestino, y es bien sabido que la distensión del aparato intestinal genera dolor. Además, son necesarias unas pocas contracciones que se propagan con amplitud elevada para mover el contenido del intestino, cuando el contenido del intestino es blando, y nuevamente se experimenta menos dolor.

En consecuencia, la presente invención comprende un inhibidor de IBAT como se describe en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster hidrolizable in vivo o una amida hidrolizable in vivo del mismo, para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento.

Aquí, cuando se use el término "estreñimiento", se entiende que este término, excepto que se califique de otro modo,



benzodiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N[(R)\text{-}\alpha\text{-}(N'\text{-}(R)\text{-}1\text{-}(N''\text{-}(R)\text{-}(2\text{-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil})\text{-}2\text{-hidroxietil})\text{carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{\alpha\text{-}[N'\text{-}(caboximetil)carbamoil]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{\alpha\text{-}[N'\text{-}((\text{etoxi})(\text{metil})\text{fosforil})\text{etil}\}\text{carbamoil}\}\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}[(R)\text{-}\alpha\text{-}(N'\text{-}2\text{-}[(\text{hidroxi})(\text{metil})\text{fosforil}]\text{etil})\text{carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-metiltio-1-carboxietil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}[(R)\text{-}\alpha\text{-}(N'\text{-}2\text{-}[(\text{metil})(\text{etil})\text{fosforil}]\text{etil})\text{carbamoil}\}\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}(N'\text{-}2\text{-}[(\text{metil})(\text{hidroxi})\text{fosforil}]\text{etil})\text{carbamoil}\}\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; y 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-sulfoetil)carbamoil}\}\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* de los mismos.

Inhibidores de IBAT adicionales se describen en el documento WO 03/020710. Un compuesto particular de la invención se selecciona de uno cualquiera de los Ejemplos del documento WO 03/020710 correspondientes a los compuestos más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* de los mismos. Un compuesto particular de la invención seleccionado del documento WO 03/020710 se selecciona de uno cualquiera de: 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-}(S)\text{-}3\text{-}(R)\text{-}4\text{-}(R)\text{-}5\text{-}(R)\text{-}2,3,4,5,6\text{-pentahidroxihexil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-}(S)\text{-}3\text{-}(R)\text{-}4\text{-}(R)\text{-}5\text{-}(R)\text{-}2,3,4,5,6\text{-pentahidroxihexil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-}(S)\text{-}1\text{-carbamoil-2-hidroxietil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(hidroxicarbamoilmetil)carbamoil]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-}(N\text{-}pirimidin-2\text{-ilureido)etil})\text{carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-}(N\text{-}piridin-2\text{-ilureido)etil})\text{carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(1\text{-}t\text{-butoxi-carbonilpiperidin-4-ilmetil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[R'\text{-}(2,3\text{-dihidroxipropil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}2\text{-}(3,4\text{-dihidroxifenil})\text{-}2\text{-metoxietil})\text{carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-aminoetil)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N\text{-}(piperidin-4-ilmetil)carbamoil]]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; o 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N\text{-}\{(R)\text{-}\alpha\text{-}[N'\text{-}(2\text{-}N,N\text{-dimetilaminosulfamoiletal)carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}$ -2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* de los mismos.

En un aspecto particular de la invención, un inhibidor de IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster o amida hidrolizable *in vivo* del mismo, es un inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores son, 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 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, morfina o tris-(2-hidroxietil)-amina.

Los compuestos se pueden administrar en forma de ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo*, que se rompen en el cuerpo humano o animal para dar el compuesto progenitor.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o del animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres alcoxi  $C_{1-6}$ -metílicos, por ejemplo metoximetilo, ésteres alcanoil  $C_{1-6}$ -oximetílicos, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi  $C_{3-8}$ -carboniloalquilicos  $C_{1-6}$ , por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloalcoxi, ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y ésteres alcoxi  $C_{1-6}$ -carboniloalcoxi, por

ejemplo 1-metoxi-carboniloxietilo, y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres  $\alpha$ -aciloxialquílicos, y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el grupo hidroxilo progenitor. Los ejemplos de éteres  $\alpha$ -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluye alcanilo, benzoilo, fenilacetilo, y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados a partir de un átomo de nitrógeno anular vía un grupo metilénico a la posición 3 ó 4 del anillo benzoílico.

Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, una *N*-alquil ( $C_{1-6}$ )- o *N,N*-di-alquil ( $C_{1-6}$ )-amida, tal como *N*-metil-, *N*-etil-, *N*-propil-, *N,N*-dimetil-, *N*-etil-*N*-metil- o *N,N*-dietilamida.

#### Parte Experimental

Como se afirma aquí anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención son útiles en el tratamiento del estreñimiento funcional y de C-IBS. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, usando modelos conocidos en la técnica:

- modelo de perro de Buenos para estreñimiento (Hepato-gastroenterology, 1980, 27, 381-389). Aquí, los perros se alimentan con una dieta pobre en fibra/rica en proteínas, para inducir estreñimiento;
- modelo de Niwa del estreñimiento inducido por morfina (Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2002, 66, 6, 1233-1240); y
- también se ha demostrado que la eliminación del intestino ciego en ratas induce estreñimiento.

Una vez que se ha inducido el estreñimiento, se puede dosificar a los animales un inhibidor de IBAT para evaluar la capacidad del inhibidor de IBAT para aliviar el estreñimiento.

Según un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como un comprimido o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo la intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión) como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como un ungüento o crema, o para la administración rectal como un supositorio. En general, las composiciones anteriores se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un inhibidor de IBAT como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

El inhibidor de IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el intervalo de 0,5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,001-50 mg/kg, y se espera que esto proporcione una dosis terapéuticamente eficaz. Una dosis unitaria de tal comprimido o cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo, 0,05-250 mg de ingrediente activo. En un aspecto de la invención, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,01-50 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 esté tratando. En consecuencia, la dosis óptima se puede determinar mediante el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.

Según otra característica de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento.

Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un inhibidor de IBAT como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis del

estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según otra característica de la invención, se proporciona el compuesto para uso según las reivindicaciones 1-2, en el que el estreñimiento es estreñimiento disfuncional.

5 Según otra característica de la invención, se proporciona el compuesto para uso según las reivindicaciones 1-2, en el que el estreñimiento es síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(carboximetil)-carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ $\alpha$ -[*N*'-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 25 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- $\alpha$ -(*N*'-{(R)-1-[*N*"-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxi)etil}carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ $\alpha$ -[*N*'-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ $\alpha$ -[*N*'-(etoxi)(metil)fosforilmetil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 35 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- $\alpha$ -(*N*'-2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoil]bencil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*'-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 40 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- $\alpha$ -(*N*'-2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- $\alpha$ -(*N*'-2-[(metil)(hidroxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[(R)-*N*'-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;



- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 5 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil)carbamoil-metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(hidroxil-carbamoilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N'-[2-(N'-pirimidin-2-ilureido)etil]carbamoil]bencil)-carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N'-[2-(N'-piridin-2-ilureido)etil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(1-t-butoxi-carbonilpiperidin-4-il-metil)carbamoil]bencil)-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2,3-dihidropropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- $\alpha$ -{N'-[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-metoxietil]carbamoil]bencil)-carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-aminoetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(piperidin-4-ilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; o
- 25 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-N,N-dimetilaminosulfamoiletil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un éster hidrolizable in vivo o una amida hidrolizable in vivo de los mismos, para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
- 30 2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoil]metil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; o
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(carboximetil)-carbamoil]-4-hidroxi-bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina.
- 35 3. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en el que el estreñimiento es estreñimiento disfuncional
4. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en el que el estreñimiento es síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante.