

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 098**

51 Int. Cl.:

C07D 285/36 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2003** **E 03747171 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013** **EP 1501813**

54 Título: **Derivados de benzotiadiazepina, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

25.04.2002 GB 0209467

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

13.12.2013

73 Titular/es:

**ALBIREO AB (100.0%)
ARVID WALLGRENS BACKE 20
431 46 GÖTEBORG, SE**

72 Inventor/es:

**STARKE, INGEMAR;
DAHLSTROM, MIKAEL, ULF, JOHAN;
NORDBERG, MATS, PETER;
ALENFALK, SUZANNE;
WALLBERG, ANDREAS, CHRISTER y
BOSTROM, STIG, JONAS**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 434 098 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzotiadiazepina, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

Esta invención se refiere a derivados de benzotiadiazepina, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos de los mismos. Estas benzotiadiazepinas tienen actividad inhibidora del transporte de ácidos biliares ileales (IBAT) y por consiguiente tienen valor en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados hiperlipidémicos y son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el ser humano. La invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de dichos derivados de benzotiadiazepina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para inhibir IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

Se sabe bien que los estados hiperlipidémicos asociados con concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteína de baja densidad son los factores de riesgo principales de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (por ejemplo "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. *et al*; Circulation 1999, 100, 1930-1938 y "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association" Grundy S, Benjamin I., Burke G., *et al*; Circulation, 1999, 100, 1134-46). Se encuentra que interferir con la circulación de ácidos biliares dentro de la luz de los tractos intestinales reduce el nivel de colesterol. Las terapias previamente establecidas para reducir la concentración de colesterol implican, por ejemplo, el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa, preferiblemente estatinas tales como simvastatina y fluvastatina, o el tratamiento con aglutinantes de ácidos biliares, tales como resinas. Los aglutinantes de ácidos biliares usados con frecuencia son, por ejemplo, colestiramina y colestipol. Una terapia propuesta recientemente ("Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era" Angelin B, Eriksson M, Rudling M; Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) implicó el tratamiento con sustancias con un efecto inhibidor de IBAT.

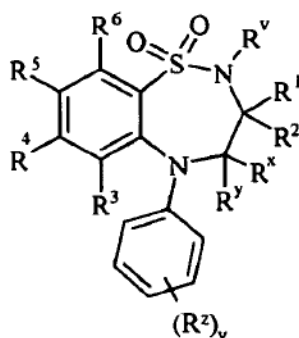
La reabsorción de ácidos biliares a partir del tracto gastrointestinal es un procedimiento fisiológico normal que tiene lugar principalmente en el íleon mediante el mecanismo de IBAT. Pueden usarse inhibidores de IBAT en el tratamiento de hipercolesterolemia (véase por ejemplo "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties", Biochemica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255- 287). Por tanto, los compuestos adecuados que tienen tal actividad inhibidora de IBAT también son útiles en el tratamiento de estados hiperlipidémicos. Se han descrito compuestos que tienen tal actividad inhibidora de IBAT, véanse por ejemplo los compuestos descritos en los documentos WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729 y EP 0 864 582.

El documento WO 01/66533 se refiere a 1,5-benzotiazepinas. El documento WO 03/022286 también se refiere a 1,2,5-benzotiadiazepinas con estructura diferente. El documento WO 98/38182 se refiere a 1,2-benzotiadiazepinas pero no tienen un grupo con estructura IA como tiene el presente compuesto. Además, tienen valores de Cl_{50} mayores que los de los presentes compuestos y por tanto son menos potentes.

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

La presente invención se basa en el descubrimiento que determinados compuestos de benzotiadiazepina inhiben de manera sorprendente IBAT. Se espera que tales propiedades sean de valor en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados hiperlipidémicos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

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

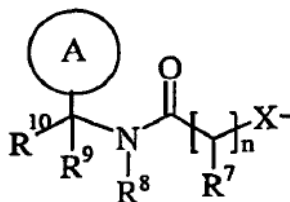
5 uno de R^1 y R^2 se seleccionan de hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

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

10 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} , alcoxilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂-amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂-carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N-(alquil C_{1-6})₂-sulfamoilo;

v es 0-5;

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



(IA)

15 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_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂-amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂-carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N-(alquil C_{1-6})₂-sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R^{17} ;

20 X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; en el 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 en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

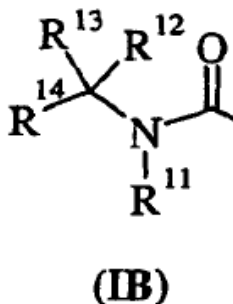
25 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{20} ;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

30 R^{10} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinoilo C_{2-10} , alcoxilo C_{1-10} , alcanoilo C_{1-10} , alcanoiloxilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})amino,

- 5 N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-amino, N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃-amonio, alcanoilamino C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₁₀-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilamino, alcoxicarbonilamino C₁₋₁₀, carbociclilo, carbocicilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₁₀, carbocicilil-(alquilen C₁₋₁₀)_p-R²¹-(alquilen C₁₋₁₀)_q- o heterocicilil-(alquilen C₁₋₁₀)_r-R²²-(alquilen C₁₋₁₀)_s-; en la que R¹⁰ está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²³; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁴, o R¹⁰ es un grupo de fórmula (IB):

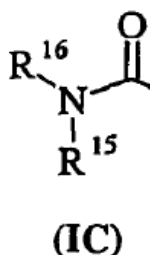


en la que:

- 10 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcanoilo C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₁₀-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilamino, carbociclilo o heterociclilo; en la que R¹² y R¹³ pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁵; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁶;

- R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcanoilo C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₁₀-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilamino, carbociclilo, carbocicilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₁₀, carbocicilil-(alquilen C₁₋₁₀)_p-R²⁷-(alquilen C₁₋₁₀)_q- o heterocicilil-(alquilen C₁₋₁₀)_r-R²⁸-(alquilen C₁₋₁₀)_s-; en la que R¹⁴ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁹; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R³⁰; o R¹⁴ es un grupo de fórmula (IC):



- R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁶ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados de R³¹; o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo; pudiendo dicho heterociclilo estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R³⁷; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R³⁸;

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

- R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ y R³⁷ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcóxilo C₁₋₁₀, alcanoilo C₁₋₁₀, alcanoiloxilo C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-amino, N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃-amonio, alcanoilamino C₁₋₁₀, N-(alquil C₁₋₁₀)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₁₀-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino, N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilamino, alcoxicarbonilamino C₁₋₁₀, carbociclilo, carbocicilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, heterocicilalquilo C₁₋₁₀,

carbociclíl-(alquilen C₁₋₁₀)_p-R³²-(alquilen C₁₋₁₀)_q- o heterociclíl-(alquilen C₁₋₁₀)_r-R³³-(alquilen C₁₋₁₀)_s; en la que R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ y R³⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R³⁴; y en la que si dicho heterociclílo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R³⁵;

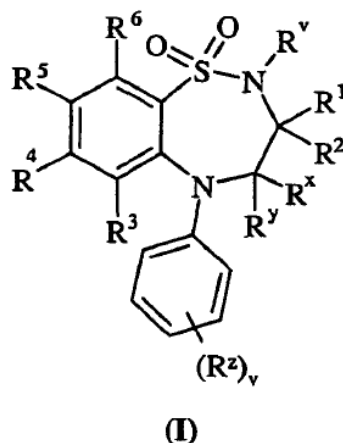
- 5 R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² o R³³ se seleccionan independientemente de -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- o -C(O)NR³⁶-; en la que R³⁶ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y x es 0-2;

p, q, r y s se seleccionan independientemente de 0-2;

- 10 R³⁴ se selecciona de halo, hidroxilo, ciano, carbamoílo, ureido, amino, nitro, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxilo, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, metiltio, metilsulfino, mesilo, N-metilsulfamoílo, N,N-dimetilsulfamoílo, N-metilsulfamoilamino y N,N-dimetilsulfamoilamino;

- 15 R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰, R³⁵ y R³⁸ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, carbamoílo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):

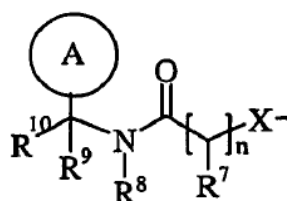


en la que:

- 20 R^v se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- uno de R¹ y R² se seleccionan de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro se selecciona de alquilo C₁₋₆;
- R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alcóxilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-amino, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es de 0 a 2;
- 25 R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinoílo C₂₋₆, alcóxilo C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoíloxilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-amino, alcanoílamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-carbamoílo, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcóxycarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂-sulfamoílo;

v es 0-5;

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



(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_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂-amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂-carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N-(alquil C_{1-6})₂-sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más R^{17} ;

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

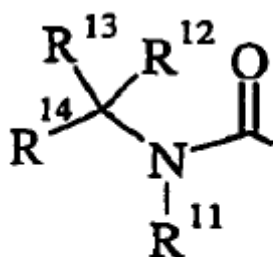
el anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{20} ;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinoilo C_{2-10} , alcoxilo C_{1-10} , alcanoilo C_{1-10} , alcanoiloxilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})amino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-amino, N,N,N-(alquil C_{1-10})₃-amino, alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, alcoxicarbonilamino C_{1-10} , carbociclilo, carbocicilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-10} , carbocicilil-(alquilen C_{1-10})_p- R^{21} -(alquilen C_{1-10})_q- o heterocicilil-(alquilen C_{1-10})_r- R^{22} -(alquilen C_{1-10})_s-; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{23} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{24} ; o R^{10} es un grupo de fórmula (IB):



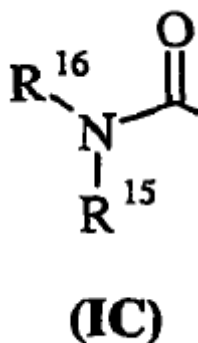
(IB)

en la que:

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinoilo C_{2-10} , alcanoilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, carbociclilo o heterociclilo; en la que R^{12} y R^{13} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{25} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{26} ;

- 5 R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinoilo C_{2-10} , alcanoilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, carbociclilo, carbocicilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-10} , carbocicilil-(alquilen C_{1-10})_p- R^{27} -(alquilen C_{1-10})_q- o heterocicilil-(alquilen C_{1-10})_r- R^{28} -(alquilen C_{1-10})_s-; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC):



- 10 R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; en la que R^{16} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados de R^{31} ;
- n es 1-3; en el que los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;
- 15 R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinoilo C_{2-10} , alcóxilo C_{1-10} , alcanoilo C_{1-10} , alcanoilóxilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})amino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-amino, N,N,N-(alquil C_{1-10})₃-amino, alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, alcóxicarbonilamino C_{1-10} , carbociclilo, carbocicilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-10} , carbocicilil-(alquilen C_{1-10})_p- R^{32} -(alquilen C_{1-10})_q- o heterocicilil-(alquilen C_{1-10})_r- R^{33} -(alquilen C_{1-10})_s-; en la que R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R^{34} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{35} ;
- 20 R^{21} , R^{22} , R^{27} , R^{28} , R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente de -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- o -C(O)NR³⁶-; en la que R^{36} se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y x es 0-2;
- 25 p, q, r y s se seleccionan independientemente de 0-2;
- 30 R^{34} se selecciona de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometóxilo, metilo, etilo, metóxilo, etóxilo, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetóxilo, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfonilo, mesilo, N-metilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N-metilsulfamoilamino y N,N-dimetilsulfamoilamino;
- 35 R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} o R^{35} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.
- 40 En esta memoria descriptiva el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada pero las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas sólo para la versión de cadena lineal. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " incluye alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} , propilo, isopropilo y t-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas sólo para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas sólo para la versión de cadena ramificada. Se aplica un convenio similar a otros radicales, por ejemplo "fenilalquilo C_{1-6} " incluirá fenilalquilo C_{1-6} , bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos debe entenderse que esta definición incluye que

todos los sustituyentes se elijan de uno de los grupos especificados o que los sustituyentes se elijan 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, particularmente 1-3 átomos, se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede estar unido por 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 elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede estar unido por carbono o nitrógeno. Ejemplos y valores adecuados del término “heteroarilo” son tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo y quinolilo. Preferiblemente el término “heteroarilo” se refiere a tienilo o indolilo. “Heteroarilo” no es tetrazolilo.

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

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, particularmente 1-3 átomos, se eligen de nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede estar unido por carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- o un átomo de azufre en el anillo 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 elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifique lo contrario, puede estar unido por carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- o un átomo de azufre en el anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar S-óxido(s). Ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioximidazolidinilo, 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-dioxothiomorfolino, 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. “Heterociclilo” no es tetrazolilo.

Un “carbociclilo” es un anillo de carbono mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos; en el que un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado 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. Los valores adecuados para “carbociclilo” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Particularmente “carbociclilo” es ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo o 1-oxoindanilo.

Un ejemplo de “alcanoiloxilo C₁₋₁₀” y “alcanoiloxilo C₁₋₆” es acetoxilo. Los ejemplos de “alcoxicarbonilo C₁₋₁₀” y “alcoxicarbonilo C₁₋₆” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n y t-butoxicarbonilo. Los ejemplos de “alcoxilo C₁₋₁₀” y “alcoxilo C₁₋₆” incluyen metoxilo, etoxilo y propoxilo. Los ejemplos de “alcanoilamino C₁₋₁₀” y “alcanoilamino C₁₋₆” incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de “alquil C₁₋₁₀-S(O)_a en el que a es de 0 a 2” y “alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es de 0 a 2” incluyen metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de “alcanoilo C₁₋₁₀” y “alcanoilo C₁₋₆” incluyen alcanoilo C₁₋₃, propionilo y acetilo. Los ejemplos de “N-alquilamino C₁₋₁₀” y “N-alquilamino C₁₋₆” incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de “N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-amino” y “N,N-(alquil C₁₋₆)₂-amino” incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etil-N-metilamino. Ejemplos de “alquenilo C₂₋₁₀” y “alquenilo C₂₋₆” son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de “alquinilo C₂₋₁₀” y “alquinilo C₂₋₆” son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilo” y “N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo” son N-(alquil C₁₋₃)sulfamoilo, N-(metil)sulfamoilo y N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilo” y “N-(alquil C₁₋₆)₂-sulfamoilo” son N,N-(dimetil)sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₁₀)carbamoilo” y “N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo” son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de “N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂carbamoilo” y “N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo” son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de “alquil C₁₋₁₀-sulfonilo” y “alquil C₁₋₆-sulfonilo” son mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de “N,N,N-(alquil C₁₋₁₀)₃-amonio” y “N,N,N-(alquil C₁₋₆)₃-amonio” son trimetilamino y metildietilamino. Ejemplos de “alcoxicarbonilamino C₁₋₁₀” y “alcoxicarbonilamino C₁₋₆” son metoxicarbonilamino y t-butoxicarbonilamino. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₁₀)sulfamoilamino” y “N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilamino” son N-metilsulfamoilamino y N-etilsulfamoilamino. Ejemplos de “N,N-(alquil C₁₋₁₀)₂-sulfamoilamino” y “N,N-(alquil C₁₋₆)₂-sulfamoilamino” son N,N-dimetilsulfamoilamino y N-metil-N-etilsulfamoilamino. Ejemplos de “alquiltio C₁₋₁₀” y “alquiltio C₁₋₆” son metiltio y etiltio. Los ejemplos de “carbocicilalquilo C₁₋₁₀” incluyen bencilo y fenetilo. Los ejemplos de “heterocicilalquilo C₁₋₁₀” incluyen morfolinopropilo y piridilmetilo.

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

un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el organismo humano o animal para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula (I).

- 10 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el organismo humano o animal para producir el alcohol o ácido original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilo incluyen ésteres de alcóximetilo C₁₋₆ por ejemplo metóximetilo, ésteres de alcanóiloximetilo C₁₋₆ por ejemplo pivalóiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C₁₋₆ por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxilo en los compuestos de esta invención.

- 15 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se descomponen para proporcionar el grupo hidroxilo original. Los ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxilo. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcóxicarbonilo (para proporcionar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para proporcionar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en benzoílo incluyen morfolino y piperazino unidos a partir de un átomo de nitrógeno de anillo a través de un grupo metileno en la posición 3 ó 4 del anillo de benzoílo.

- 20 Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo 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-dietil-amida.

- 25 Algunos compuestos de fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que la invención abarca todos de tales isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que tienen actividad inhibidora de IBAT.

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

- 30 También debe entenderse que determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas de tales formas solvatadas que tienen actividad inhibidora de IBAT.

Los valores particulares son tal como sigue. Tales valores pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o a continuación en el presente documento.

R^v se selecciona de hidrógeno.

R¹ y R² son ambos alquilo C₁₋₆.

- 40 R¹ y R² son ambos alquilo C₁₋₄.

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

R¹ y R² son ambos butilo.

R^x y R^y son ambos hidrógeno.

R^z es alquilo C₁₋₄.

- 45 v es 0-2.

v es 0.

R⁴ es un grupo de fórmula (IA).

R⁵ es un grupo de fórmula (IA).

R³ y R⁶ son hidrógeno.

- R^4 es halo.
- R^4 es bromo o cloro.
- R^4 es alcoxilo C_{1-6} .
- R^4 es etoxilo o metoxilo.
- 5 R^4 es metoxilo.
- R^4 es etiltio o metiltio.
- R^4 es metiltio.
- R^5 es metiltio.
- R^5 es un grupo de fórmula (IA) y R^4 es alquil $C_{1-6}-S(O)_a$ en el que a es 0.
- 10 R^5 es un grupo de fórmula (IA) y R^4 es alquil $C_{1-4}-S(O)_a$ en el que a es 0.
- R^5 es un grupo de fórmula (IA) y R^4 es metiltio.
- X es $-O-$.
- El anillo A es arilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ; en la que R^{18} es hidroxilo.
- 15 El anillo A es fenilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ; en la que R^{18} es hidroxilo.
- El anillo A es fenilo o 4-hidroxifenilo.
- R^7 es hidrógeno.
- R^8 es hidrógeno.
- 20 R^9 es hidrógeno.
- R^{10} es un grupo de fórmula (IB).
- R^{11} es hidrógeno.
- R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-10} .
- R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
- 25 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo.
- R^{12} y R^{13} son ambos hidrógeno o uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno y el otro es metilo.
- R^{14} se selecciona de alquilo C_{1-10} o carbociclilalquilo C_{1-10} ; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; en la que R^{29} es hidroxilo.
- 30 R^{14} se selecciona de alquilo C_{1-10} , carbociclilalquilo C_{1-10} y heterociclilalquilo C_{1-10} ; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; en la que R^{29} es hidroxilo; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente).
- R^{14} se selecciona de alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-4} ; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; en la que R^{29} es hidroxilo.
- 35 R^{14} se selecciona de pentilo, bencilo y tetrahidropirano; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; en la que R^{29} es hidroxilo; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente).
- R^{14} se selecciona de pentilo o bencilo; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; en la que R^{29} es hidroxilo.
- R^{14} se selecciona de 1,2,3,4,5-pentahidroxipentilo o 3,4-dihidroxibencilo.
- 40 R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo; pudiendo dicho heterociclilo estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{37} ; en la que R^{37} es N-(alquil C_{1-10})carbamoilo;

opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{34} ; en la que R^{34} es carbamoilo.

R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo; pudiendo dicho pirrolidinilo estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{37} ; R^{37} es N-metilcarbamoilo; opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{34} ; en la que R^{34} es carbamoilo.

- 5 R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al que están unidos forman 2-(N-(carbamoilmetil)carbamoilpirrolidin-1-ilo.
n es 1.

R^5 es un grupo de fórmula (IA) tal como se representó anteriormente en la que:

X es -O-;

R^7 es hidrógeno;

- 10 R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

el anillo A es arilo;

- 15 R^{10} es carbamoilo o N-(alquil C_{1-10})carbamoilo o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente) en la que R^{10} está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{23} y en la que:

R^{11} es hidrógeno;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, carbamoilo o alquilo C_{1-6} ; en la que R^{12} y R^{13} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{25} ;

- 20 R^{14} se selecciona de carbamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-10} o carbociclil-(alquilen C_{1-6}) $_p$ - R^{27} -(alquilen C_{1-6}) $_q$; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente) en la que:

- 25 R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{16} es alquilo C_{1-6} ; en la que R^{16} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados de R^{31} ;

n es 1;

R^{23} es hidroxilo;

- 30 R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, amino, sulfamoilo, alcoxilo C_{1-6} , N,N,N-(alquil C_{1-6}) $_3$ -amonio, N,N-(alquil C_{1-6}) $_2$ -sulfamoilamino, C_{1-6} alcocarbonilamino, carbociclilo, heterociclilo, carbociclil-(alquilen C_{1-6}) $_p$ - R^{32} -(alquilen C_{1-6}) $_q$ - o heterociclil-(alquilen C_{1-6}) $_r$ - R^{33} -(alquilen C_{1-6}) $_s$; en la que R^{25} , R^{29} o R^{31} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R^{34} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{35} ;

- 35 R^{27} , R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente de -O-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -OC(O)N=C- o -NR³⁶C(O)-; en la que R^{23} es hidrógeno;

p, q, r y s se seleccionan independientemente de 0 ó 1;

R^{34} se selecciona de hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo o metoxilo;

- 40 R^{30} o R^{35} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} o alcocarbonilo C_{1-6} .

R^5 es un grupo de fórmula (IA) tal como se representó anteriormente en la que:

X es -O-;

el anillo A es arilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

- 45 R^7 es hidrógeno;

- R^8 es hidrógeno;
- R^9 es hidrógeno;
- R^{10} es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente):
- R^{11} es hidrógeno;
- 5 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-10} ;
- R^{14} se selecciona de alquilo C_{1-10} , carbociclilalquilo C_{1-10} y heterociclilo; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente);
- 10 R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo; pudiendo dicho heterociclilo estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{37} ;
- n es 1;
- R^{18} , R^{29} y R^{37} se seleccionan independientemente de hidroxilo y N-(alquil C_{1-10})carbamoílo; en la que R^{18} , R^{29} y R^{37} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R^{34} ; y
- R^{34} es carbamoílo.
- 15 R^5 es un grupo de fórmula (IA) tal como se representó anteriormente en la que:
- X es -O-;
- R^7 es hidrógeno;
- R^8 es hidrógeno;
- R^9 es hidrógeno;
- 20 el anillo A es fenilo;
- R^{10} es carbamoílo o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente) en la que:
- R^{11} es hidrógeno;
- R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, carbamoílo o alquilo C_{1-6} ; en la que R^{12} y R^{13} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ;
- 25 R^{14} se selecciona de carbamoílo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo o carbociclil-(alquilen C_{1-6}) $_p$ - R^{27} -(alquilen C_{1-6}) $_q$; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente) en la que:
- 30 R^{15} es hidrógeno;
- R^{16} es alquilo C_{1-6} ; en la que R^{16} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados de R^{31} ;
- n es 1;
- 35 R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, amino, sulfamoílo, alcoxilo C_{1-6} , N,N,N-(alquil C_{1-6}) $_3$ -amonio, N,N-(alquil C_{1-6}) $_2$ -sulfamoilamino, C_{1-6} alcocarbonilamino, carbociclilo, heterociclilo, carbociclil-(alquilen C_{1-6}) $_p$ - R^{32} -(alquilen C_{1-6}) $_q$ - o heterociclil-(alquilen C_{1-6}) $_r$ - R^{33} -(alquilen C_{1-6}) $_s$; en la que R^{25} , R^{29} o R^{31} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R^{34} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{35} ;
- 40 R^{27} , R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente de -O-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -OC(O)N=C- o -NR³⁶C(O)-; en la que R^{23} es hidrógeno;
- p , q , r y s se seleccionan independientemente de 0 ó 1;
- R^{34} se selecciona de hidroxilo, amino, carbamoílo, sulfamoílo o metoxilo;

- R^{30} o R^{35} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} o alcóxicarbonilo C_{1-6} .
- R^5 es un grupo de fórmula (IA) tal como se representó anteriormente en la que:
- X es -O-;
- R^7 es hidrógeno;
- 5 R^8 es hidrógeno;
- R^9 es hidrógeno;
- R^{10} es carbamoilo o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente) en la que:
- R^{11} es hidrógeno;
- 10 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, carbamoilo o metilo; en la que R^{12} y R^{13} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{25} ;
- R^{14} se selecciona de carbamoilo, hidroxiaminocarbonilo, metilo, etilo, propilo, fenilo, 1,5-benzodioxepinilo, 2,3-dihidrobencofuranilo, piperidinilo, anilino-carbonilo o anilino-carbonilo; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; y en la que dicho piperidinilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno con un grupo seleccionado de R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente) en la que:
- 15 R^{15} es hidrógeno;
- R^{16} es metilo, etilo o hexilo; en la que R^{16} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados de R^{31} ;
- 20 n es 1;
- R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente de fluoro, hidroxilo, amino, sulfamoilo, metoxilo, N,N,N-trimetilamino, N,N-dimetilsulfamoilamino, t-butoxicarbonilamino, fenilo, morfolino, imidazolilo, indolilo, 2,4-tiazolidindionilo, piperazinilo, 2-imidazolidinonilo, fenoxilo, bencilo-oxycarboniliminometilo, N'-piridinilureido o N'-pirimidinilureido; en la que R^{25} , R^{29} o R^{31} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R^{34} ; y en la que dicho imidazolilo, indolilo, piperazinilo o 2-imidazolidinonilo pueden estar opcionalmente sustituidos en un nitrógeno con un grupo seleccionado de R^{35} ;
- 25 R^{27} , R^{32} o R^{33} se seleccionan independientemente de -O-, -NHC(O)NH-, -OC(O)N=C- o -NHC(O)-;
- p, q, r y s se seleccionan independientemente de 0 ó 1;
- R^{34} se selecciona de hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo o metoxilo;
- 30 R^{30} o R^{35} se seleccionan independientemente de metilo o alcóxicarbonilo C_{1-6} .
- R^5 es un grupo de fórmula (IA) tal como se representó anteriormente en la que:
- X es -O-;
- el anillo A es fenilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;
- 35 R^7 es hidrógeno;
- R^8 es hidrógeno;
- R^9 es hidrógeno;
- R^{10} es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente):
- R^{11} es hidrógeno;
- 40 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;
- R^{14} se selecciona de pentilo, bencilo y tetrahidropirano; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente);

R¹⁵ y R¹⁶ junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo; pudiendo dicho pirrolidinilo estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R³⁷;

n es 1;

5 R¹⁸, R²⁹ y R³⁷ se seleccionan independientemente de hidroxilo y N-metilcarbamoilo; en la que R¹⁸, R²⁹ y R³⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R³⁴; y

R³⁴ es carbamoilo.

R⁵ se selecciona de:

N-((R)-α-[N'-(2-hidroxietil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(2-trimetilaminoetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

10 N-((R)-α-[N'-(2-aminoetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(carbamoilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(S)-1-carbamoil-2-hidroxietil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-carbamoilbencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(1,1-di-hidroxi-metil-2-hidroxietil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

15 N-((R)-α-[N'-(hidroxycarbamoilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(N-(2-fluoroetil)carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

20 N-((R)-α-[N'-(N-(etil)carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(N-(4-hidrox-3-metoxibencil)carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(N-(2-metoxietil)carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(N-(4-sulfamoilfenetil)carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(N-(2-N,N-dimetilaminosulfamoiletil]carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

25 N-((R)-α-[N'-(N-[2-(N'-pirimidin-2-ilureido)etil]carbamoilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

(N-((R)-α-[N'-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(3-morfolinopropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(2-imidazol-4-iletil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(2-N,N-dimetilaminosulfamoiletil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

30 N-((R)-α-[N'-[2-(2-hidroxifenoxi)etil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(3-hidrox-1,5-benzodioxepin-3-ilmetil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(3-t-butoxicarbonilaminobencil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-[3-(benciloxicarbonilimino-1-aminometil]bencil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(2-(3,4-dihidroxifenil)-2-metoxietil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

35 N-((R)-α-[N'-(2,3-dihidroxipropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(2-(5-metoxiindol-3-il)etil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)-α-[N'-(2-(2,5-dioxotiazolidin-1-il)etil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[4-sulfamoilfenetil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[5,6-dimetoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

5 N-((R)- α -{N'-[4-nitroanilincarbonilmetil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[2-(N'-pirimidin-2-ilureido)etil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[2-(N'-piridin-2-ilureido)etil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[2-(4-carbamoilfenoxi)etil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N'-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo; y

10 N-((R)- α -{N'-[3-aminobencil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo.

R⁵ se selecciona de:

N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxilo;

N-((R/S)- α -[N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxilo;

15 N-[(R)- α -(N-{2-(S)-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -[N-[2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo; y

N-((R)- α -[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo.

Por tanto en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

R^v se selecciona de hidrógeno;

20 R¹ y R² son ambos alquilo C₁₋₆;

R^x y R^y son ambos hidrógeno;

v es 0;

R³ y R⁶ son ambos hidrógeno;

R⁵ es un grupo de fórmula (IA) y R⁴ es alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es 0;

25 X es -O-;

el anillo A es arilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁸, en la que R¹⁸ es hidroxilo;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

30 R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ es un grupo de fórmula (IB);

R¹¹ es hidrógeno;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀;

35 R¹⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀ o carbocicilalquilo C₁₋₁₀; en la que R¹⁴ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁹; en la que R²⁹ es hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

Por tanto en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- R^v se selecciona de hidrógeno;
 R^1 y R^2 son ambos alquilo C_{1-6} ;
 R^x y R^y son ambos hidrógeno;
 v es 0;
- 5 R^3 y R^6 son ambos hidrógeno;
 R^5 es un grupo de fórmula (IA) y R^4 es alquil $C_{1-6}-S(O)_a$ en el que a es 0;
 X es $-O-$;
 el anillo A es arilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;
- 10 R^7 es hidrógeno;
 R^8 es hidrógeno;
 R^9 es hidrógeno;
 R^{10} es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente):
 R^{11} es hidrógeno;
- 15 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-10} ;
 R^{14} se selecciona de alquilo C_{1-10} , carbociclilalquilo C_{1-10} y heterociclilo; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente);
- 20 R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo; pudiendo dicho heterociclilo estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{37} ;
 n es 1;
 R^{18} , R^{29} y R^{37} se seleccionan independientemente de hidroxilo y N-(alquil C_{1-10})carbamoílo; en la que R^{18} , R^{29} y R^{37} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R^{34} ; y
 R^{34} es carbamoílo;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.
 Por tanto en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R^v se selecciona de hidrógeno;
 R^1 y R^2 son ambos butilo;
 R^x y R^y son ambos hidrógeno;
 v es 0;
- 30 R^3 y R^6 son ambos hidrógeno;
 R^5 es un grupo de fórmula (IA) y R^4 es metiltio;
 X es $-O-$;
 el anillo A es fenilo o 4-hidroxifenilo;
- 35 R^7 es hidrógeno;
 R^8 es hidrógeno;
 R^9 es hidrógeno;
 R^{10} es un grupo de fórmula (IB);
 R^{11} es hidrógeno;

R^{12} y R^{13} son ambos hidrógeno o uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno y el otro es metilo;

R^{14} se selecciona de 1,2,3,4,5-pentahidroxipentilo o 3,4-dihidroxibencilo;

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

Por tanto en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 5 R^v se selecciona de hidrógeno;
 R^1 y R^2 son ambos butilo;
 R^x y R^y son ambos hidrógeno;
 v es 0;
 R^3 y R^6 son ambos hidrógeno;
- 10 R^5 es un grupo de fórmula (IA) y R^4 es metiltio;
 X es -O-;
el anillo A es fenilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;
 R^7 es hidrógeno;
- 15 R^8 es hidrógeno;
 R^9 es hidrógeno;
 R^{10} es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente):
 R^{11} es hidrógeno;
 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;
- 20 R^{14} se selecciona de pentilo, bencilo y tetrahidropirano; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{29} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente);
 R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo; pudiendo dicho pirrolidinilo estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{37} ;
- 25 n es 1;
 R^{18} , R^{29} y R^{37} se seleccionan independientemente de hidroxilo y N-metilcarbamoilo; en la que R^{18} , R^{29} y R^{37} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R^{34} ; y
 R^{34} es carbamoilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.
- 30 Por tanto en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R^v se selecciona de hidrógeno;
 R^1 y R^2 son ambos butilo;
 R^x y R^y son ambos hidrógeno;
 v es 0;
- 35 R^3 y R^6 son ambos hidrógeno;
 R^4 es metiltio; y
 R^5 se selecciona de:
N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxilo;
N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxilo;

N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxilo;

N-[(R)- α -(N-{2-(S)-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxilo;

N-((R)- α -{N-[2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxilo; y

N-((R)- α -[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

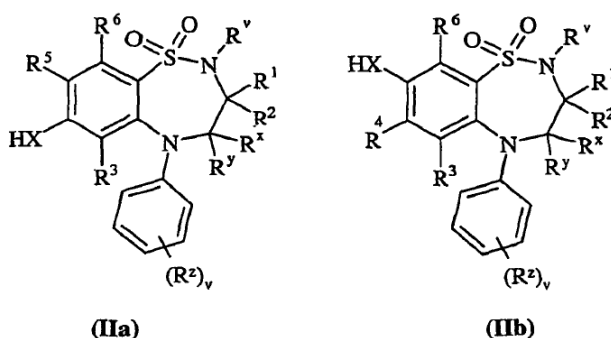
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco de los mismos.

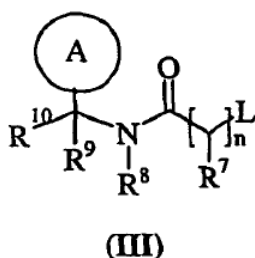
Los aspectos preferidos de la invención son aquéllos que se refieren al compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, procedimiento (en el que grupos variables son, a menos que se especifique lo contrario, tal como se define en la fórmula (I)) que comprende:

- 15 Procedimiento 1): para compuestos de fórmula (I) en la que X es -O-, -NR⁸ o -S-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):

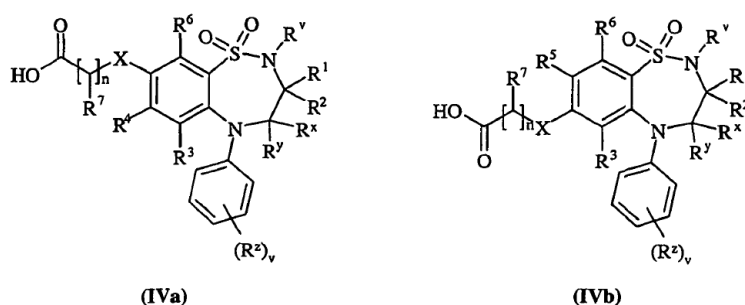


con un compuesto de fórmula (III):

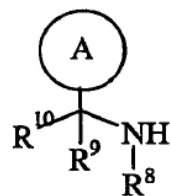


en la que L es un grupo desplazable;

- 20 Procedimiento 2): hacer reaccionar un ácido de fórmula (IVa) o (IVb):

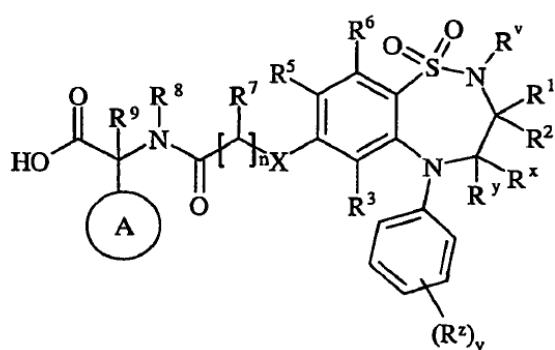


o un derivado activado del mismo; con una amina de fórmula (V):



(V);

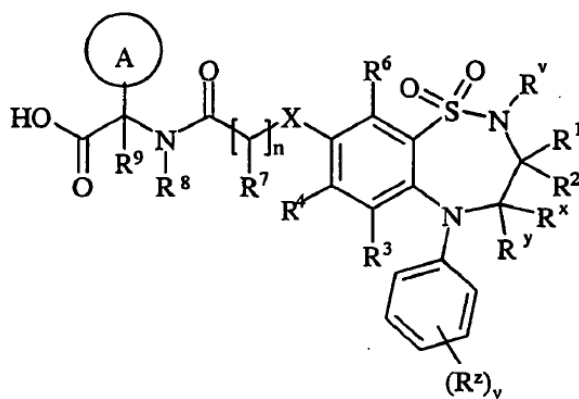
Procedimiento 3): para compuestos de fórmula (I) en la que R^{10} es un grupo de fórmula (IB); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIa):



(VIa)

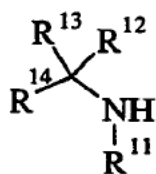
5

o (VIb):



(VIb)

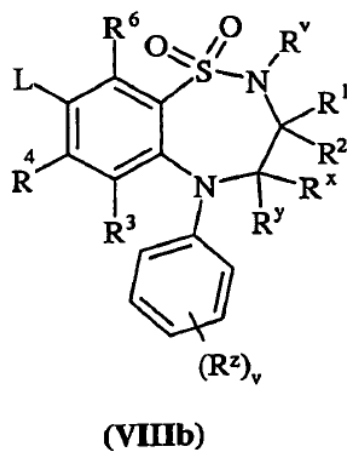
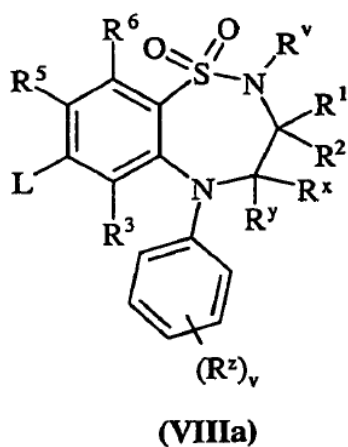
con una amina de fórmula (VII):



(VII)

10 Procedimiento 4) para compuestos de fórmula (I) en la que uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de

alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{17} ; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb):



en las que L es un grupo desplazable; con un tiol de fórmula (IX):

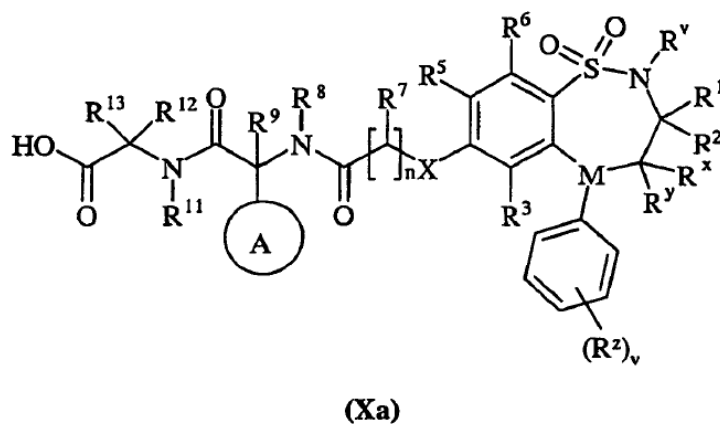
5



(IX)

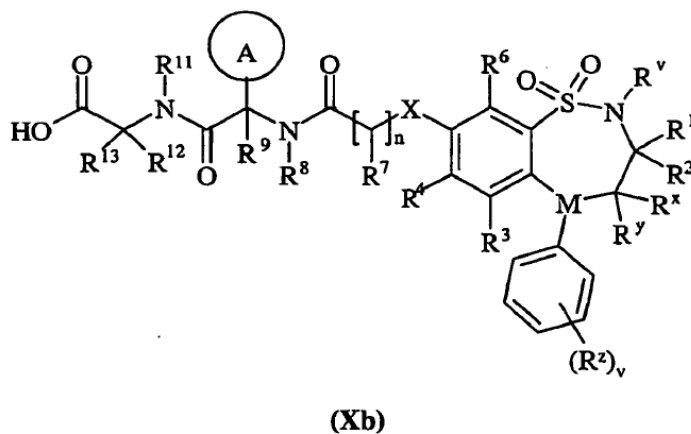
en la que R^m es alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{17} ; o

Procedimiento 5): para compuestos de fórmula (I) en la que R^{14} es un grupo de fórmula (IC); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Xa):

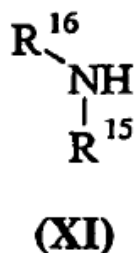


10

o (Xb):



con una amina de fórmula (XI):



y a continuación si es necesario o deseable:

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

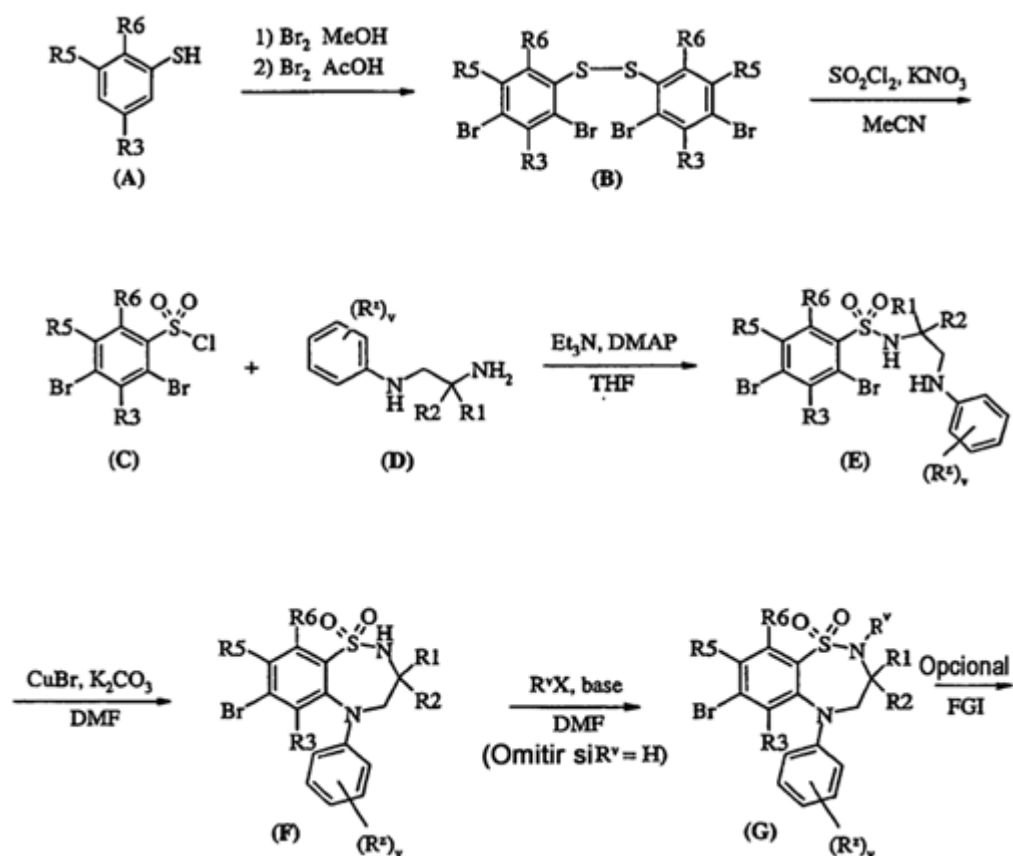
5 ii) retirar cualquier grupo protector; y/o

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

L es un grupo desplazable, los valores adecuados para L son, por ejemplo, un grupo halógeno o sulfoniloxilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxilo o tolueno-4-sulfoniloxilo.

Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son tal como sigue.

10 Los sistemas de anillo bicíclico de la presente invención pueden ensamblarse según el siguiente esquema. El experto apreciará que para preparar cualquiera de los productos intermedios identificados anteriormente, el valor de R^4 o R^5 en los siguientes esquemas se reemplazará por el grupo apropiado. Por ejemplo, para la síntesis de un compuesto de fórmula (IIa) R^4 será HX en el siguiente esquema.



15

Esquema 1a

FGI es la interconversión funcional del Br en otros valores de R^4 usando procedimientos conocidos por el experto.

Los compuestos de fórmula (A) y (D) están disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía, o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

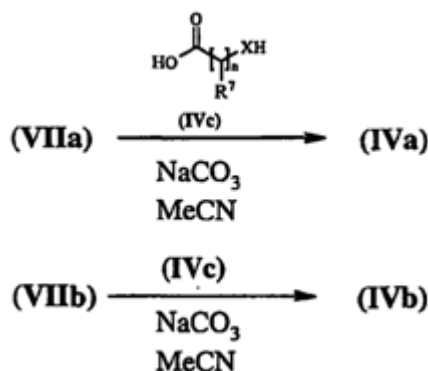
5 Procedimiento 1): Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (IIa) o (IIb) con compuestos de fórmula (III) en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como base de Hunig, en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, preferiblemente a o cerca de reflujo.

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

10 Procedimiento 2), procedimiento 3) y procedimiento 5): Pueden acoplarse ácidos y aminas entre sí en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado. Pueden emplearse reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales conocidos en la técnica como reactivos de acoplamiento adecuados, o por ejemplo carbonildiimidazol y dicitclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina o 2,6-di-alkil-piridinas tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-terc-butilpiridina. Los disolventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, 15 tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento puede realizarse de manera conveniente a una temperatura en el intervalo de -40 a 40°C.

20 Los derivados ácidos activados adecuados incluyen haluros de ácidos, por ejemplo cloruros de ácidos, y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas se conoce bien en la técnica, por ejemplo pueden hacerse reaccionar en presencia de una base, tal como las descritas anteriormente, y en un disolvente adecuado, tal como los descritos anteriormente. La reacción puede realizarse de manera conveniente a una temperatura en el intervalo de -40 a 40°C.

Los compuestos de fórmula (IVa) o (IVb) en las que X = -O-, -NR^a, -S- pueden prepararse según el esquema 2:

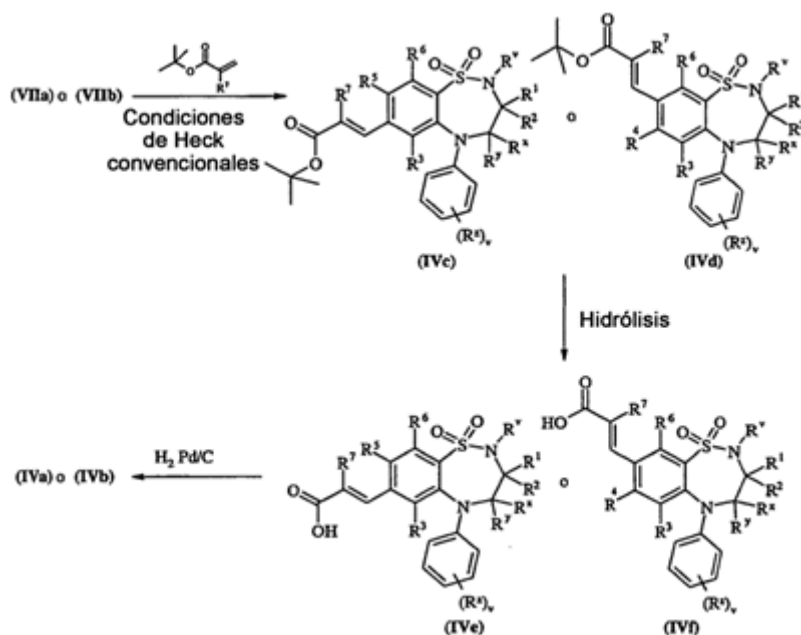


Esquema 2

25 En las que L en (VIIa) y (VIIb) 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 por la etapa de oxidación del procedimiento 1).

Los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb) en las que X es -SO- o -SO₂- pueden prepararse oxidando los compuestos resultantes de fórmula (IVa) y (IVb) del esquema 2 en las que X es -S-.

Los compuestos de fórmula (Va) o (Vb) en las que X es -CH₂- pueden prepararse según el esquema 3.



Esquema 3

5

Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos anteriores para la preparación de compuestos de fórmula (I), pero en la que uno de R^4 y R^5 es L.

10

15

25

35

- 5 butoxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, 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 ftaloílo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.
- 10 Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Por tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o un grupo aroílo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.
- 15 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metilo o uno etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.
- 20 Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier fase conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.
- 25 Tal como se indicó anteriormente en el presente documento, los compuestos definidos en la presente invención tienen una actividad inhibidora de IBAT. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, usando un ensayo de prueba *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 sobre la absorción de ácidos biliares radiomarcados en ratones/ratas (Lewis M. C., Brieady L. E. y Root C., J. J Lip Res 1995, 36, 1098-1105).
- 30 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35 La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como comprimido o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como disolución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como pomada o crema o para la administración rectal como supositorio.
- 40 En general, las composiciones anteriores pueden prepararse de manera convencional usando excipientes convencionales.
- 45 El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir de aproximadamente 0,1-100 mg/kg o de 0,01-50 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo 1-250 mg de principio activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. En otro aspecto, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,02-20 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración particular, y la gravedad de la enfermedad que esté tratándose. Por consiguiente, la dosificación óptima puede determinarse por el médico de cabecera de cualquier paciente particular.
- 50 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento para su uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.
- 55 Se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco de los mismos, son inhibidores de IBAT eficaces, y por consiguiente tienen valor en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados hiperlipidémicos.
- Por tanto según este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento para su uso como medicamento.
- Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

5 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

10 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de estados dislipidémicos y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL altas), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL altas), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajas) en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

15 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de diferentes estados clínicos tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hipertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares
20 tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, reestenosis, placas vasculares, estrías grasas vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, engrosamiento de la íntima, adelgazamiento de la media, traumatismo infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

25 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de aterosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

30 Según una característica adicional de este aspecto de la descripción, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

35 Según una característica adicional de este aspecto de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

40 Según una característica adicional de este aspecto de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de estados dislipidémicos y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL altas), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL altas), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajas) en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

45 Según una característica adicional de este aspecto de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de diferentes estados clínicos tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hipertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares
50 tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, reestenosis, placas vasculares, estrías grasas vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, engrosamiento de la íntima, adelgazamiento de la media, traumatismo infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios que necesitan 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

55 Según una característica adicional de este aspecto de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de aterosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

Hay evidencia de que un inhibidor de IBAT podría ser potencialmente útil en el tratamiento y/o la prevención de cálculos biliares. Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de y/o prevención de cálculos biliares en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

El tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que esté tratándose. Se prevé una dosis unitaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,02-50 mg/kg, preferiblemente de 0,1-100 mg/kg.

La actividad inhibidora de IBAT definida anteriormente en el presente documento puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento y una sustancia inhibidora de IBAT adicional tal como se definió anteriormente en el presente documento y un agente hipolipidémico adicional para el tratamiento conjunto de hiperlipidemia.

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

En un aspecto adicional de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo 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 de transporte de ácidos biliares ileales. Un exceso de ácidos biliares en el contenido de las vísceras puede provocar diarrea. Por tanto, 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

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

Los aglutinantes de ácidos biliares adecuados para una terapia de combinación de ese tipo son resinas, tales como colestiramina y colestipol. Una ventaja es que la dosis del aglutinante de ácidos biliares podría mantenerse menor que la dosis terapéutica para el tratamiento de colesterolemia en el tratamiento individual que comprende solamente un aglutinante de ácidos biliares. Mediante una dosis baja de aglutinante de ácidos biliares también podría evitarse cualquier posible efecto secundario provocado por una escasa tolerancia del paciente a la dosis terapéutica.

Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

- 5 Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con un aglutinante de ácidos biliares.
- 10 Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una administración simultánea, secuencial o por separado con un aglutinante de ácidos biliares.
- 15 Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.
- 20 Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares.
- 25 Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una administración simultánea, secuencial o por separado con un aglutinante de ácidos biliares.
- 30 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 40 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 45 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.
- 50 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares.
- 55 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo y un aglutinante de ácidos biliares.
- Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

b) un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria; y

5 c) medios de recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

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

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

b) un aglutinante de ácidos biliares; en una segunda forma de dosificación unitaria; y

10 c) medios de recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

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

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

15 b) un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria;

c) un aglutinante de ácidos biliares; en una tercera forma de dosificación unitaria; y

d) medios de recipiente para contener dichas formas de dosificación primera, segunda y tercera.

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

20 a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b) un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c) medios de recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

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

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b) un aglutinante de ácidos biliares, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

30 c) medios de recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

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

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

35 b) un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c) un aglutinante de ácidos biliares; en una tercera forma de dosificación unitaria; y

d) medios de recipiente para contener dichas formas de dosificación primera, segunda y tercera.

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

45 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un aglutinante

de ácidos biliares, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

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

10 Según otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

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

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

25 Según un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico.

30 Según un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico.

35 Según un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico.

40 Según otro aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

50 ➤ Un inhibidor de CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol), por ejemplo aquéllos a los que se hace referencia y se describen en el documento WO 00/38725, página 7 línea 22 - página 10, línea 17 que se incorporan al presente documento como referencia;

➤ un antagonista de absorción de colesterol por ejemplo azetidinonas tales como SCH 58235 y aquéllas descritas en el documento US 5.767.115 que se incorporan al presente documento como referencia;

55 ➤ un inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsomal) por ejemplo aquéllos descritos en Science, 282, 751-54, 1998 que se incorporan al presente documento como referencia;

- 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 de fitosterol, por ejemplo, estanoles;
 - probucol;
- 5 ➤ un compuesto contra la obesidad, por ejemplo, orlistat (documento EP 129.748) y sibutramina (documentos GB 2.184.122 y US 4.929.629);
- 10 ➤ un compuesto antihipertensivo, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), 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, bloqueante de canales de calcio, un diurético o un vasodilatador;
- insulina;
 - sulfonilureas incluyendo glibenclamida, tolbutamida;
 - metformina; y/o
 - acarbosa;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico.
- Los inhibidores de la ACE particulares o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvato de tales sales o profármacos de los mismos, incluyendo metabolitos activos, que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos: alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenina, benazepril, clorhidrato de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutación, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprílico, glicopril, hemorfina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, clorhidrato de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, clorhidrato de espirapril, espiraprilat, clorhidrato de espiropril, temocapril, clorhidrato de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat. Los inhibidores de la ACE preferidos para su uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Inhibidores de la ACE más preferidos para usos en la presente invención son ramipril y ramiprilat.
- Los antagonistas de la angiotensina II preferidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvato de tales sales o un profármacos de los mismos para su uso en combinación con un compuesto de fórmula (I) incluyen los compuestos: candesartán, candesartán cilexetilo, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán. Antagonistas de la angiotensina II particularmente preferidos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos para su 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, puede administrarse en asociación con un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo. Se conocen bien en la técnica los agonistas de PPAR alfa y/o gamma adecuados, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos. Éstos incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527. Particularmente un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a WY-14643, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, GW 9578, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, eglitazona, proglitazona, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 y GW 2433. Particularmente un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Agonistas de PPAR alfa y/o gamma adecuados adicionales son NN622/Ragaglitazar y BMS 298585.
- Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad eficaz de un agonista de PPAR alfa y/o

gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

5 Por tanto en una característica adicional de la descripción, se proporciona un método de tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesita 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad eficaz de un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo.

10 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

- 25 a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, junto con un portador o diluyente 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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.

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 una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

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

40 Según un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad eficaz de un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico.

45 Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un profármaco de los mismos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la normalización de sistemas de prueba *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 búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

50 Muchos de los productos intermedios descritos en el presente documento son novedosos y por tanto se proporcionan como una característica adicional de la invención.

En lo anterior, también se aplican otra composición farmacéutica, procedimiento, método, uso y características de fabricación de medicamentos, las realizaciones alternativas y particulares de los compuestos de la invención descritos en el presente documento.

Ejemplos

- 5 La invención se ilustrará ahora en los siguientes ejemplos, en los que pueden usarse técnicas convencionales conocidas por el químico experto y técnicas análogas a las descritas en estos ejemplos cuando sea apropiado, y en los que, a menos que se indique lo contrario:
- (i) se llevaron a cabo las evaporaciones mediante evaporación rotatoria a vacío y los procedimientos de tratamiento final tras la retirada de sólidos residuales tales como agentes de secado mediante filtración;
- 10 (ii) se llevaron a cabo todas las reacciones bajo una atmósfera inerte a la temperatura ambiental, normalmente en el intervalo de 18-25°C, con disolventes de calidad para HPLC en condiciones anhidras, a menos que se indique lo contrario;
- (iii) se realizó la cromatografía en columna (mediante el procedimiento ultrarrápido) sobre gel de sílice de 40-63 µm (Merck);
- 15 (iv) se proporcionan los rendimientos sólo para ilustración y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- (v) en general se confirmaron las estructuras de los productos finales de fórmula (I) mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) (en general de protón) y espectrometría de masas; se midieron los valores de desplazamiento químico de resonancia magnética en CD₃OD deuterado (a menos que se indique lo contrario) en la escala delta (ppm a campo bajo con respecto a tetrametilsilano); se citan los datos de protón a menos que se indique lo contrario; se registraron los espectros en un espectrómetro Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz o en Varian Inova-500 MHz, y se muestran las multiplicidades de pico tal como sigue: s, singlete; d, duplete; dd, duplete doble; t, triplete; tt, triplete triple; q, cuartete; tq, cuartete triple; m, multiplete; a, ancho; se registraron CL-EM en una columna de CL, Waters ZMD xTerra MS C₈ (Waters), detección con un detector de EM HP 1100 equipado con red de diodos; se registraron los espectros de masa (EM) (bucle) en un instrumento VG Platform II (Fisons Instruments) con un detector de EM HP-1100 equipado con red de diodos; a menos que se indique lo contrario el ion de masa citado es (MH⁺);
- 20 (vi) a menos que se especifiquen detalles adicionales en el texto, se realizó la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) analítica en un instrumento Prep LC 2000 (Waters), Kromasil C₈, 7 µm, (Akzo Nobel); MeCN y agua desionizada, acetato de amonio 100 mM como fases móviles, con composición adecuada;
- 30 (vii) en general no se caracterizaron totalmente los productos intermedios y se evaluó la pureza mediante cromatografía en capa fina (CCF), análisis por HPLC, infrarrojo (IR), EM o RMN;
- (viii) cuando se secaron las disoluciones, sulfato de sodio fue el agente de secado;
- (ix) cuando se hace referencia a una columna "ISOLUTE", esto significa una columna que contiene 2 g de sílice, estando contenida la sílice en una jeringa desechable de 6 ml y soportada por un disco poroso de tamaño de poro de 54Å, obtenida de International Sorbent Technology con el nombre "ISOLUTE"; "ISOLUTE" es una marca registrada;
- 35 (x) pueden usarse las siguientes abreviaturas anteriormente o a continuación en el presente documento:
- DCM diclorometano;
- DMF N,N-dimetilformamida;
- 40 TBTU tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
- EtOAc acetato de etilo;
- MeCN acetonitrilo;
- TFA ácido trifluoroacético;
- HATU hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; y
- 45 DIPEA di-isopropiletilamina.

Ejemplo 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se agitó una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 1; 0,055 g, 0,086 mmol), D-glucitol, 1-amino-1-desoxi- (0,017 g, 0,094 mmol) y N-metilmorfolina (0,028 ml, 0,254 mmol) en DMF (4 ml) durante 10 min., tras lo cual se añadió TBTU (0,033 g, 0,103 mmol). Tras 18 h, se diluyó la disolución con tolueno y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 40-60% en un tampón acetato de amonio 0,1 M como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en 0,041 g (59%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,60-0,85 (6H, m), 0,85-1,65 (12H, m), 2,10 (3H, s), 2,95-3,05 (1H, m), 3,20-3,70 (17H (7CH+H₂O), m), 3,85 (2H, sa), 4,20-4,45 (4H, m), 4,60-4,80 (3H, m), 5,55 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,90-7,50 (12H, m), 8,30-8,55 (2H, m); m/z 803,3429.

Ejemplo 2

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxi)encil]carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxi-4-hidroxi)encil]carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 5; 45,5 mg, 0,070 mmol) en 3 ml de DMF. Se añadieron N-metilmorfolina (16 μ l, 0,14 mmol) y D-glucamina (16 mg, 0,084 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió TBTU (27 mg, 0,084 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Para obtener la transformación completa del material de partida, se añadieron sucesivamente D-glucamina (13,5 mg, 0,079 mmol), N-metilmorfolina (8 μ l, 0,070 mmol), una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio y TBTU (3 x 5 mg en porciones, 0,04 mmol). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó usando HPLC preparativa en una columna C₈ (50 x 250 mm) con un gradiente (de 20/80 a 50/50) de MeCN/tampón acetato de amonio 0,1 M como eluyente. Se concentró la fracción del producto para eliminar el MeCN y entonces se liofilizó produciendo el compuesto del título en 31 mg (rendimiento del 53%). RMN (400 MHz): 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,45-3,7 (m, 5H), 3,73 (dd, 1H), 3,8-3,85 (m, 1H), 3,95 (sa, 2H), 4,6 (ABq, 2H), 5,3 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,4 (m, 7H); m/z: 819.

Ejemplos 3 y 4

Enantiómero 1 de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)- α -[N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil]encil]carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina

Enantiómero 2 de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)- α -[N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil]encil]carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 1; 50 mg, 0,078 mmol) y 4-[(1R,2S)-2-amino-1-hidroxipropil]benceno-1,2-diol (17,9 mg, 0,098 mmol) en DCM (1 ml), DMF (2 ml). Se añadieron N-metilmorfolina (17,2 μ l, 0,156 mmol) y TBTU (45 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y entonces se evaporó a presión reducida. La RMN de protón mostró una mezcla de dos diastereómeros debido a la epimerización en el residuo de fenilglicina. Se separaron los dos diastereómeros mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo/tampón acetato de amonio (de 5/95 a 100/0) como eluyente. El diastereómero que eluyó en primer lugar proporcionó 7 mg (11%) tras la liofilización. RMN (500 MHz): 0,81 (ta, 6H), 1,0-1,26 (m, 9H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 2H), 1,57-1,7 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,85-4,2 (m, 3H), 4,33 (d, 1H), 4,65 (ABq, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,07 (ta, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,18-7,38 (m, 8H); m/z 803,9 (M-H)⁺. El diastereómero que eluyó en segundo lugar proporcionó 15 mg (24%) tras la liofilización. RMN (500 MHz): 0,81 (ta, 6H), 1,0-1,25 (m, 9H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,57-1,7 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,8-4,13 (m, 3H), 4,56-4,74 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,61 (sa, 1H), 6,67-6,73 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,07 (ta, 1H), 7,15-7,40 (m, 10H); m/z 803,9 (M-H)⁺.

Ejemplo 5

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(2-(S)-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-il)carbonilmetil]carbamoil]encil]carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 1; 46 mg, 0,070 mmol) en DMF (2 ml). Se añadieron (2S)-1-(aminoacetil)-N-(carbamoilmetil)pirrolidin-2-carboxamida (25 mg, 0,094 mmol) y N-metilmorfolina (16 ml, 0,145 mmol). La disolución se volvió turbia y se añadió DMF (1 ml). Se añadió TBTU (21 mg, 0,084 mmol) en dos porciones a lo largo de 10 minutos y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se añadió ácido fórmico (2 gotas) tras 2 horas. Se purificó la mezcla usando HPLC preparativa en una columna C₈ (50 x 250 mm). Se usó un gradiente escalonado desde MeCN al 20-60% en tampón acetato de amonio 0,1 M como eluyente. Se concentró la fracción de producto y se liofilizó produciendo 22 mg (37%). RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,79 (t, 6H), 0,98-1,24 (m, 6H), 1,24-1,4 (m, 2H), 1,46 (ta, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 1,85-2,12 (m, 6H), 2,12-2,24 (m, 1H), 3,4-3,66 (m, 2H), 3,7-4,15 (m, 6H), 4,31-4,37 (m, 1H), 4,63 (ABq, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,20 (da, 2H), 7,24-7,38 (m, 6H), 7,46 (da, 2H).

Ejemplo 6

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

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 1; 60 mg, 0,094 mmol), 5-(2-aminoetil)benceno-1,2,3-triol (25 mg, 0,12 mmol) y N-metilmorfolina (21 μ l, 0,188 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió TBTU (38 mg, 0,12 mmol) y se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/tampón acetato de amonio (de 5/95 a 100/0) como eluyente proporcionando 37 mg (50%) del compuesto del título. RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,79 (t, 6H), 0,95-1,24 (m, 6H), 1,24-1,39 (m, 2H), 1,45 (ta, 2H), 1,54-1,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,75-4,12 (m, 2H), 4,64 (ABq, 2H), 5,44 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,04 (ta, 1H), 7,11-7,45 (m, 10H).

Ejemplo 7

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Se disolvieron 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 1; 56 mg, 0,088 mmol), 3-(R)-4-(S)-5-(S)-6-(R)-2,3,4,5-tetrahidroxi-6-(aminometil)tetrahidropirano (25,4 mg, 0,12 mmol) y N-metilmorfolina (19 μ l, 0,175 mmol) en DMF (2 ml) y agua (10 gotas). Se añadió TBTU (34 mg, 0,105 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadieron más TBTU (22 mg) y 3-(R)-4-(S)-5-(S)-6-(R)-2,3,4,5-tetrahidroxi-6-(aminometil)tetrahidropirano (5 mg) y se agitaron durante un corto periodo. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/tampón acetato de amonio (de 5/95 a 100/0) como eluyente proporcionando 39 mg (56%) del compuesto del título. M/z 799,55 (M-H)⁺.

Preparación de materiales de partida

Los materiales de partida para los ejemplos anteriores o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan fácilmente mediante métodos convencionales a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración de algunos de los materiales de partida usados en las reacciones anteriores.

Método 1

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

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

Método 2

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

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

Método 3

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

A una disolución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-etoxycarbonil-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 4; 0,024 g, 4,49*10⁻⁵ mol) en EtOH (3 ml) se le añadió NaOH (0,007 g, 1,80*10⁻⁴ mol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa usando MeCN / tampón acetato de amonio como eluyente y se secó por congelación. Se obtuvo

el compuesto del título en 0,021 g (92%) como un sólido blanco. RMN (400 MHz, CD₃OD) 0,70-0,85 (m, 6H), 1,00-1,70 (m, 12H), 2,10 (s, 3H), 3,90 (sa, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,90-7,35 (m, 6H).

Método 4

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

- 5 A una suspensión de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (preparada según el documento WO 98/38182; 0,218 g, 5,65*10⁻⁴ mol) en DMF (5 ml) se le añadió NaSMe (0,210 g, 2,83 mmol, 95%), y se agitó la mezcla durante 5 horas a 120°C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc y HCl 0,5 M. Se extrajo la fase acuosa dos veces más con EtOAc y se secaron (MgSO₄) los extractos orgánicos combinados y se concentraron. Se disolvió el residuo en MeCN (7 ml) y se
- 10 añadieron bromoacetato de etilo (0,063 ml, 5,65*10⁻⁴ mol), bromuro de tetrabutilamonio (0,018 g, 5,65*10⁻⁵ mol) y carbonato de sodio (0,250 g, 2,36 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a 80°C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc y HCl 0,5 M. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hex:EtOAc-6:1) proporcionó el compuesto del título como 0,024 g de un aceite incoloro (8%). RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,70-0,85 (m, 6H), 0,90-1,70 (m, 15H), 2,10 (s, 3H), 3,90 (sa, 2H), 4,20 (sa, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,95-7,35 (m, 6H).
- 15

Método 5

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

- 20 Se disolvió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (método 3; 295 mg, 0,58 mmol) en 10 ml de DCM. Se añadieron sucesivamente 4-(1-(R)-t-butoxicarbonil-1-aminometil)fenol (método 6; 160 mg, 0,72 mmol), 2,6-lutidina (140 µl, 1,20 mmol) y TBTU (230 mg, 0,72 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 h. Se añadió 4-(1-(R)-t-butoxicarbonil-1-aminometil)fenol adicional (método 6; 10 mg, 0,04 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. Se añadió DCM (20 ml) y se lavó la disolución con NaHCO₃ al 5% (20 ml), KHSO₄ 0,3 M (20 ml), salmuera (20 ml) antes de secarse y concentrarse hasta un volumen de 10 ml. Se confirmó el éster de
- 25 terc-butilo del compuesto del título; m/z: 729 (M+18 (NH₄⁺)). Se añadió TFA (1,3 ml) y se agitó la mezcla durante 4,5 h y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa usando una columna C₈ (50 x 500 mm) y un gradiente (de 40/60 a 70/30 a lo largo de 40 min.) de MeCN/tampón acetato de amonio 0,1 M como eluyente. La liofilización produjo el compuesto del título en el 77,5% (302 mg). RMN (400 MHz): 0,8 (t, 6H), 1,0-1,2 (m, 6H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,55-1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,95 (sa, 2H), 4,6 (ABq, 2H), 5,3 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H) 7,15-7,4 (m, 7H); m/z: 673 (M+18 (NH₄⁺)).
- 30

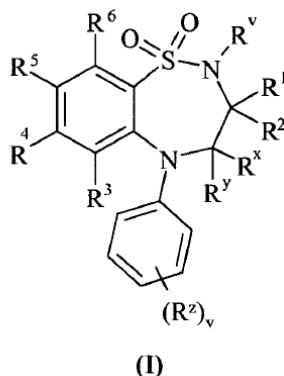
Método 6

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

- 35 Se añadió ácido sulfúrico (1 ml conc.) a una disolución de D-(R)-4-hidroxifenilglicina (1,0 g, 6,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) colocado en un matraz de Teflon®. Se enfrió el matraz hasta -78°C y se añadió isobutileno (8 g, 142,6 mmol, condensado a -78°C). Se colocó el matraz en un autoclave a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Se enfrió el autoclave en hielo antes de abrirse. Se permitió que se evaporase el isobutileno en exceso y se vertió la disolución restante en NaOH acuoso (2 M, 20 ml) y se extrajo con dietil éter para retirar el subproducto formado. Se acidificó ligeramente la fase acuosa para alcanzar pH=10 usando HCl 2 M y se extrajo con dietil éter (3 x 75 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró. Se recristalizó el producto obtenido, en dietil éter/hexano. Masa: 0,55 g (41%). RMN (600 MHz, CDCl₃): 1,45 (s, 9H), 4,45 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,25 (d, 2H); m/z: 224.
- 40

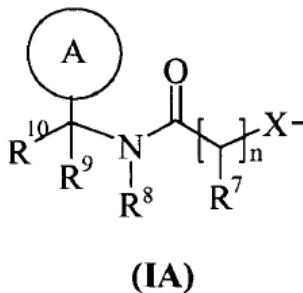
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



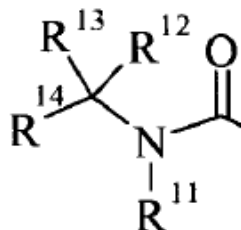
en la que:

- 5 R^v se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 uno de R^1 y R^2 se seleccionan 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} , alcoxilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂-amino, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2;
- 10 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} , alcoxilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂-amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂-carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N-(alquil C_{1-6})₂-sulfamoilo;
- v es 0-5;
- uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA):



- 15 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_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂-amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂-carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo y N,N-(alquil C_{1-6})₂-sulfamoilo; en la que R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden estar opcionalmente sustituidos sobre carbono con uno o más R^{17} ;
- 20 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 en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;
- 25 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{20} ;
- R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxilo C_{1-10} , alcanoilo C_{1-10} , alcanoiloxilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})amino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-amino, N,N,N-(alquil C_{1-10})₃-amónio, alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, alcocarbonilamino C_{1-10} , carbociclilo, carbocicilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-10} , carbocicilil-(alquilen C_{1-10})_p-R²¹-(alquilen C_{1-10})_q- o heterocicilil-(alquilen C_{1-10})_r-R²²-(alquilen C_{1-10})_s-; en la que R^{10} está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²³, y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁴; o R^{10} es un grupo de fórmula (IB):



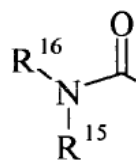
(IB)

en la que:

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcanoilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, carbociclilo o heterociclilo; en la que R^{12} y R^{13} pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁵; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁶;

R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcanoilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, carbociclilo, carbocicilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-10} , carbocicilil-(alquilen C_{1-10})_p-R²⁷-(alquilen C_{1-10})_q- o heterocicilil-(alquilen C_{1-10})_r-R²⁸-(alquilen C_{1-10})_s-; en la que R^{14} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁹; y en la que si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R³⁰; o R^{14} es un grupo de fórmula (IC):



(IC)

R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y R^{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; en la que R^{16} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más grupos seleccionados de R³¹; n es 1-3; en la que los valores de R⁷ pueden ser iguales o diferentes;

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} y R^{31} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxilo C_{1-10} , alcanoilo C_{1-10} , alcanoiloxilo C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})amino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-amino, N,N,N-(alquil C_{1-10})₃-amónio, alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquil C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-carbamoilo, alquil C_{1-10} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilo, N-(alquil C_{1-10})sulfamoilamino, N,N-(alquil C_{1-10})₂-sulfamoilamino, alcocarbonilamino C_{1-10} , carbociclilo, carbocicilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, heterocicilalquilo C_{1-10} , carbocicilil-(alquilen C_{1-10})_p-R³²-(alquilen C_{1-10})_q- o heterocicilil-(alquilen C_{1-10})_r-R³³-(alquilen C_{1-10})_s-; en la que R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} , R^{31} ; y en la que si

dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R³⁵;

R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² o R³³ se seleccionan independientemente de -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- o -C(O)NR³⁶-; en la que R³⁶ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y x es 0-2;

p, q, r y s se seleccionan independientemente de 0-2;

R³⁴ se selecciona de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxilo, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfonilo, mesilo, N-metilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N-metilsulfamoilamino y N,N-dimetilsulfamoilamino;

R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰ y R³⁵ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R^v es hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R¹ y R² son ambos butilo o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^x y R^y son ambos hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que v es 0 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que R³ y R⁶ son ambos hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil

C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

- 5 7. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que R⁴ es metiltilio o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloetilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.
- 10 8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representó en la reivindicación 1) en la que:
- X es -O-;
- el anillo A es arilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁸;
- 15 R⁷ es hidrógeno;
- R⁸ es hidrógeno;
- R⁹ es hidrógeno;
- R¹⁰ es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente):
- R¹¹ es hidrógeno;
- 20 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀;
- R¹⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀, carbociclilalquilo C₁₋₁₀ y heterociclilo; en la que R¹⁴ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁹; o R¹⁴ es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente);
- n es 1;
- 25 R¹⁸ y R²⁹ se seleccionan independientemente de hidroxilo y N-(alquil C₁₋₁₀)carbamoílo; en la que R¹⁸ y R²⁹ pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente en un carbono con uno o más R³⁴; y
- R³⁴ es carbamoílo.
9. Compuesto de fórmula (I) (tal como se representó en la reivindicación 1) en la que:
- R^v se selecciona de hidrógeno;
- 30 R¹ y R² son ambos butilo;
- R^x y R^y son ambos hidrógeno;
- v es 0;
- R³ y R⁶ son ambos hidrógeno;
- R⁴ es metiltilio; y
- 35 R⁵ se selecciona de:
- N-((R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;
- N-((R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxilo;
- 40 N-((R/S)-α-[N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxilo;
- N-[(R)-α-(N-[2-(S)-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-ilcarbamilmetil]carbamoil)bencil]carbamoilmetoxilo;
- N-((R)-α-[N-[2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil]carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo; y

N-((R)-α-[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcóxicarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

10. Compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)-α-[N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-[N-(2-(S)-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-ilcarbamoilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

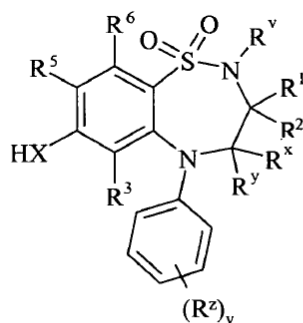
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-[N-(2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

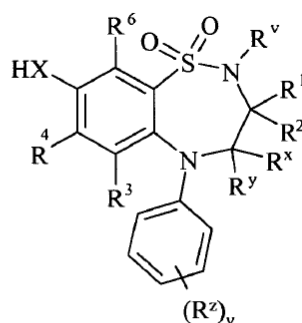
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcóxicarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

11. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcóxicarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, procedimiento que comprende:

procedimiento 1): para compuestos de fórmula (I) en la que X es -O-, -NR^a o -S-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):

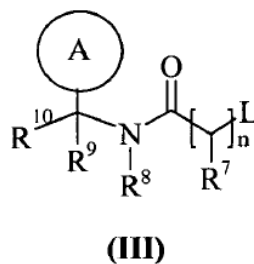


(IIa)



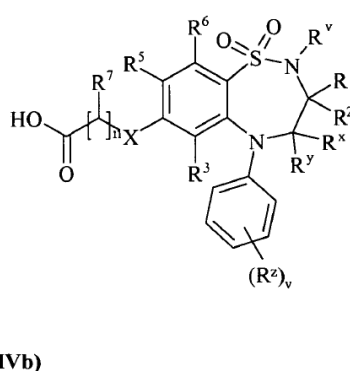
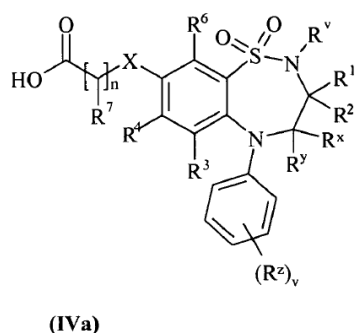
(IIb)

con un compuesto de fórmula (III):



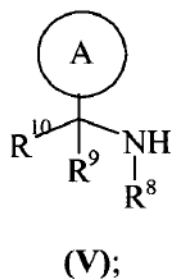
en la que L es un grupo desplazable;

procedimiento 2): hacer reaccionar un ácido de fórmula (IVa) o (IVb):

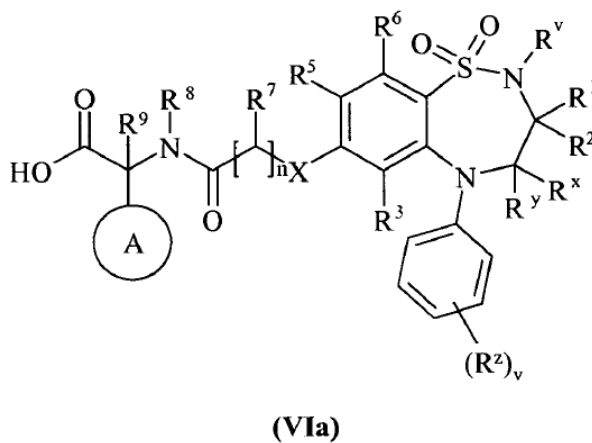


5

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

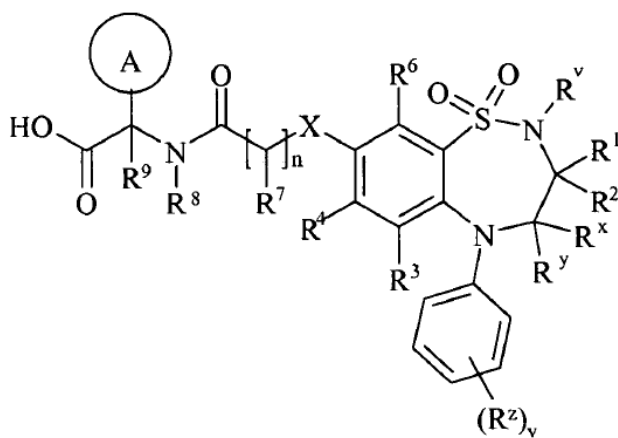


procedimiento 3): para compuestos de fórmula (I) en la que R¹⁰ es un grupo de fórmula (IB); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIa):



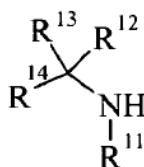
10

o (VIb):



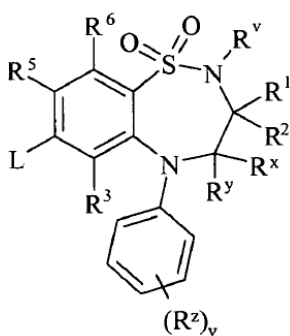
(VIb)

con una amina de fórmula (VII):

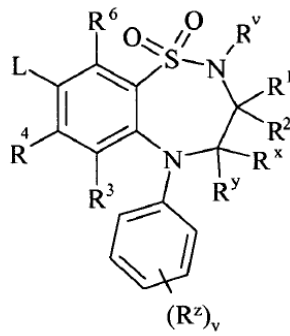


(VII)

5 procedimiento 4) para compuestos de fórmula (I) en la que uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁷; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb):



(VIIIa)



(VIIIb)

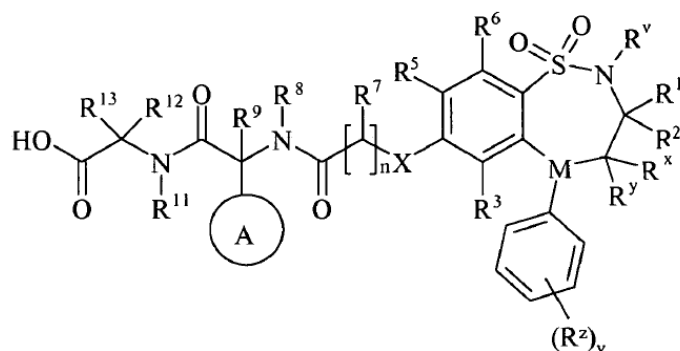
en las que L es un grupo desplazable; con un tiol de fórmula (IX):



(IX)

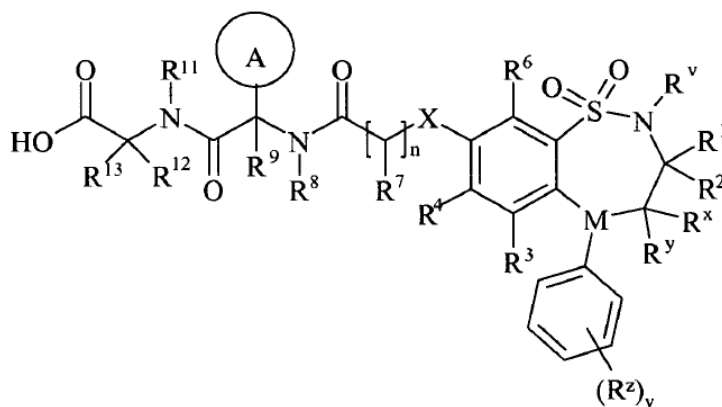
en la que R^m es alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁷; o

procedimiento 5): para compuestos de fórmula (I) en la que R¹⁴ es un grupo de fórmula (IC); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Xa):



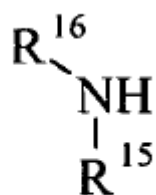
(Xa)

o (Xb):



(Xb)

con una amina de fórmula (XI):



(XI)

5

y a continuación si es necesario o deseable:

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

ii) retirar cualquier grupo protector; y/o

10

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcóximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α-aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcóxicarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

15

- 5 12. Compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.
- 10 13. Compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.
- 15 14. Compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de trastornos y estados dislipidémicos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL altas), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL altas), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajas), aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, estados hipertrombóticos, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, reestenosis, placas vasculares, estrías grasas vasculares, infiltración de leucocitos, monocitos y/o macrófagos, engrosamiento de la íntima, adelgazamiento de la media, traumatismo infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.
- 20 15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- 5 alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un aglutinante de ácidos biliares, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un inhibidor de HMG Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 19. Composición según la reivindicación 16 o la reivindicación 18, en la que el inhibidor de HMG Co-A-reductasa es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo* elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* de la misma.
- 20 20. Composición según la reivindicación 16 o la reivindicación 18, en la que el inhibidor de HMG Co-A-reductasa es rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal de ese tipo o un éster hidrolizable *in vivo*, elegido de ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆ formados en cualquier grupo carboxilo; ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres; ésteres de alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, benzoílo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo, dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo, dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo, y N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆-amida hidrolizable *in vivo* del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 22. Composición según la reivindicación 21, en la que el agonista de PPAR alfa y/o gamma es ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 40 45