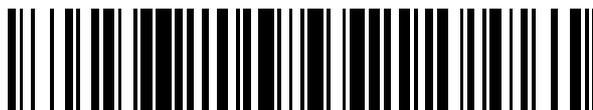


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 956**

51 Int. Cl.:

A61K 9/52	(2006.01)
A61K 31/554	(2006.01)
A61K 31/785	(2006.01)
A61P 1/12	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 11840481 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2637646**

54 Título: **Combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares**

30 Prioridad:

18.11.2010 US 414915 P
08.11.2010 US 410955 P
08.11.2010 SE 1051164

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2016

73 Titular/es:

ALBIREO AB (100.0%)
Arvid Wallgrens Backe 20
413 46 Göteborg, SE

72 Inventor/es:

GILLBERG, PER-GÖRAN;
GRAFFNER, HANS y
STARKE, INGEMAR

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 586 956 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

Combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una combinación que comprende una sustancia con efecto inhibidor sobre el sistema de transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT) y al menos una otra sustancia activa tal como un aglutinante de ácidos biliares.

10

Antecedentes de la invención

Se sabe bien que los estados hiperlipidémicos asociados con concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteínas de baja densidad son factores de riesgo importantes para cardiopatía coronaria y particularmente arteriosclerosis. Se encuentra que la interferencia con la circulación de ácidos biliares dentro de la luz de los tractos intestinales reduce el nivel de colesterol. Las terapias establecidas previas para reducir la concentración de colesterol implican por ejemplo el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa, preferiblemente estatinas tales como simvastina y fluvastina, o el tratamiento con aglutinantes de ácidos biliares, tales como resinas. Aglutinantes de ácidos biliares frecuentemente usados son por ejemplo colestiramina, colestipol y colesevelam. Una terapia propuesta recientemente implica el tratamiento con sustancias con efecto inhibidor sobre el sistema de transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT).

La reabsorción de ácido biliar del tracto gastrointestinal es un proceso fisiológico normal, que tiene lugar principalmente en el íleon mediante un mecanismo de transporte activo denominado transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT). Pueden usarse inhibidores de IBAT en el tratamiento de hipercolesterolemia. Véase por ejemplo "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolemic properties", *Biochemica et Biophysica Acta*, 1210 (1994) 255 - 287. Por tanto, compuestos adecuados que tienen tal actividad inhibidora de IBAT también son útiles en el tratamiento de estados hiperlipidémicos.

Se han descrito recientemente varios compuestos químicos que presentan tal actividad de IBAT, véanse por ejemplo los compuestos de benzotiazepina hipolipidémicos descritos en los documentos WO 93/16055 y WO 96/16051; las 1,4-tiazepinas condensadas descritas en el documento WO 94/18183; diferentes compuestos heterocíclicos descritos en el documento WO 94/18184; y los 1,1-dióxidos de 1,4-benzotiazepina descritos en el documento WO 96/05188. Además, el documento WO 96/08484; los inhibidores de la resorción de ácidos biliares descritos en los documentos WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO00/61568, DE 19825804, WO 00/38725, WO0038726, WO 00/38727, WO00/38728, WO00/38729, WO01/68096, WO 01/66533, WO 02/50051, WO 02/32428, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/09106482, WO 04/006899, WO 04/076430, WO 07/009655, WO 07009656, WO 08/058630, EP 864582, EP 489423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 624 596, EP 0864582, EP 1173205.

En general, las sustancias farmacológicas farmacéuticas se absorberán en el intestino delgado superior, y por tanto sólo una pequeña cantidad alcanzará el íleon cuando se administran en una forma de dosificación oral convencional. Independientemente de la construcción de la forma de dosificación farmacéutica, debe proporcionar contacto del compuesto activo, por ejemplo el inhibidor de IBAT, con el sitio de acción del compuesto en el organismo, por ejemplo en el íleon. Los documentos de la técnica anterior comentan en términos generales formas de dosificación farmacéutica adecuadas para los compuestos inhibidores de IBAT descritos. Sin embargo, ninguno de los documentos describe un modo específico para obtener una liberación de la sustancia activa directamente a o cerca del sitio de acción. El contacto entre el fármaco activo y el sitio de acción puede establecerse de diferentes modos.

La inhibición de la reabsorción de ácidos biliares del intestino delgado realizada por un inhibidor de IBAT eficaz puede conducir a niveles aumentados de ácidos biliares en las partes inferiores (colon) del tracto gastrointestinal. Un aumento de este tipo de las concentraciones de ácidos biliares en las regiones distales podría generar potencialmente diarrea y molestias para el paciente. La presente invención proporciona un nuevo enfoque para minimizar la concentración de ácidos biliares libres en el colon y de ese modo reducir el posible riesgo de acontecimientos adversos mediante la administración conjunta de un aglutinante de ácidos biliares junto con el inhibidor de IBAT. Sin embargo, la combinación de un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares se ha propuesto previamente en las solicitudes de patente anteriores que describen nuevos compuestos inhibidores de IBAT. El fin de tales combinaciones anteriormente descritas ha sido potenciar la eficacia hipocolesterolemiante de la terapia. El documento EP1173205 describe que una combinación de este tipo podría usarse para minimizar un posible riesgo de diarrea relacionado con la terapia con inhibidor de IBAT.

El documento WO 00/62810 da a conocer combinaciones de un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares, para su uso en el tratamiento de hipercolesterolemia. El inhibidor de IBAT se formula para su administración al íleon y el aglutinante de ácidos biliares se formula para su administración al colon.

El documento WO 02/32428 da a conocer una formulación que comprende un inhibidor de IBAT y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, en la que el inhibidor de IBAT se formula para su administración al íleon. La formulación puede administrarse en combinación con un aglutinante de ácidos biliares, que puede formularse para su administración al colon. La combinación es útil en el tratamiento de hipercolesterolemia.

5 Los documentos WO 00/38728, WO 03/022286 y WO 03/106482 dan a conocer inhibidores de IBAT para su uso en el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipidemia. Los inhibidores de IBAT pueden administrarse en combinación con un aglutinante de ácidos biliares.

10 El documento WO 03/061663 da a conocer el uso de inhibidores de IBAT en el tratamiento de hipercolesterolemia y dislipidemia, opcionalmente en combinación con inhibidores de HMG Co-A reductasa.

El documento US 2010/130472 da a conocer el uso de inhibidores de IBAT en el tratamiento de obesidad y diabetes.

15 El documento WO 2012/064268 da a conocer el uso de inhibidores de IBAT en el tratamiento de enfermedades hepáticas. Los documentos US 2005/0009805 y EP 1535913 dan a conocer el uso de derivados de 1,4-benzotiazepina como inhibidores de IBAT en el tratamiento de hiperlipidemia, hepatopatía provocada por colestasis, obesidad, hígado graso y esteatohepatitis.

20 **Breve descripción de la invención**

El objetivo de la presente invención es proporcionar una combinación para administración simultánea, separada o secuencial, combinación que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula II tal como se da a conocer en el presente documento y un aglutinante de ácidos biliares. Una combinación de este tipo protegerá al paciente de cualquier posible efecto secundario provocado por un exceso de ácidos biliares en el colon, tal como diarrea. Si el transporte de ácidos biliares se bloquea mediante un inhibidor de IBAT, los ácidos biliares podrían depositarse en el colon e inducir una diarrea secretora como efecto secundario no deseado provocado por el tratamiento con un inhibidor de IBAT.

30 En la terapia de combinación proporcionada, el aglutinante de ácidos biliares, por ejemplo una resina tal como colestiramina, colestipol o colesevelam puede administrarse en una forma de dosificación con liberación en el colon del aglutinante de ácidos biliares. Una formulación de liberación en el colon proporcionará protección del aglutinante de ácidos biliares al contenido del lumen en las partes más proximales del intestino, en donde las concentraciones de ácidos biliares son altas. Una formulación de este tipo impedirá la unión de ácidos biliares al aglutinante de ácidos biliares antes de que la formulación alcance el colon. De ese modo, se obtendrá la capacidad de unión a ácidos biliares máxima en el colon y cualquier posible efecto secundario gastrointestinal, tal como diarrea, puede evitarse. Por tanto, cualquier cantidad adicional de ácido biliar que esté presente en el colon debido al tratamiento con el compuesto inhibidor de IBAT, se unirá a un aglutinante de ácidos biliares, aglutinante de ácidos biliares que se administra preferiblemente en el colon, de ese modo se evita cualquier posible efecto secundario tal como diarrea y se obtendrá una excreción máxima de ácidos biliares (el bloqueo de IBAT permitirá que más ácidos biliares pasen al colon donde se unirán a los aglutinantes de ácidos biliares dando como resultado una ausencia de absorción pasiva de ácidos biliares del colon). La liberación de aglutinantes de ácidos biliares en el colon disminuirá la dosis necesaria para lograr los efectos farmacológicos del aglutinante.

45 Un aspecto adicional de la invención es que puede lograrse un efecto aumentado mediante la unión a los ácidos biliares no conjugados en el colon e inhibir la captación en el colon. Esto conduce a una disminución adicional en los niveles de ácidos biliares y un aumento en el uso de colesterol para la síntesis de ácidos biliares, dando como resultado niveles inferiores de colesterol en plasma.

50 Además, el efecto estimulante del colon de los ácidos biliares es limitado, lo que conduce a disminuciones de la aparición de diarrea. Además, las sales de ácidos biliares se eluyen en un mayor grado sin afectar a la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K en el intestino delgado. Según una realización se obtiene una eficacia aumentada usando un inhibidor de IBAT según la fórmula (I) o fórmula (II) que incluye compuestos de los ejemplos 1-14.

55 **Descripción detallada de la invención**

Se da a conocer en el presente documento una combinación diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon y el inhibidor de IBAT en el intestino delgado, estando prevista dicha combinación para la administración del inhibidor de IBAT y el aglutinante de ácidos biliares simultáneamente, por separado o secuencialmente.

60 En un aspecto, la invención se refiere a una combinación que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula II tal como se da a conocer en el presente documento y un aglutinante de ácidos biliares para administración simultánea, secuencial o separada, en la que el aglutinante de ácidos biliares se formula para su liberación en el colon, para su uso en el tratamiento de una enfermedad hepática seleccionada del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria (PBC); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC); síndrome de Alagilles (ALGS); colangitis esclerosante

primaria (PSC); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y prurito de enfermedad hepática colestásica.

Compuestos inhibidores de IBAT

5 Compuestos inhibidores de IBAT son los que presentan actividad cuando se examinan para detectar propiedades de inhibición de IBAT. En la bibliografía se hace referencia a inhibidores de IBAT mediante diferentes nombres. Debe entenderse que cuando se hace referencia a inhibidores de IBAT en el presente documento, este término también engloba compuestos conocidos en la bibliografía como: i) inhibidores de transportadores de ácidos biliares codependientes de sodio apicales del íleon (ASBT); ii) inhibidores de transportadores de ácidos biliares (BAT); iii) 10 inhibidores del sistema de contransportador de sodio/ácidos biliares del íleon; iv) inhibidores de cotransportadores de sodio sodio-ácidos biliares apicales; v) inhibidores del transporte de ácidos biliares dependiente de sodio del íleon; vi) inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares (BARI); y vii) inhibidores de transportadores de sodio/ácidos biliares (SBAT); en donde actúan mediante inhibición de IBAT.

15 Pueden encontrarse ejemplos de tales compuestos en las referencias citadas anteriormente bajo el encabezamiento "antecedentes de la invención y técnica anterior".

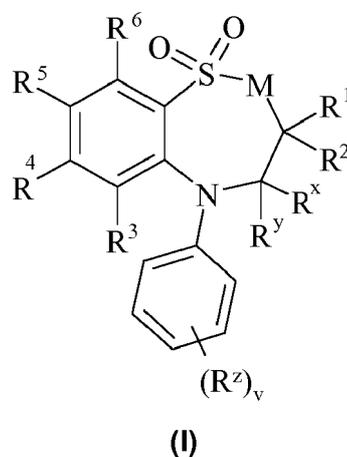
Los compuestos inhibidores de IBAT adicionales incluyen benzotiazepinas, y más particularmente benzotiepinas, 1,4-benzotiazepinas, 1,5-benzotiazepinas, 1,2,5-benzotiadiazepinas que presentan actividad cuando se examinan para detectar propiedades de inhibición de IBAT.

Otros inhibidores de IBAT son los que se encuentran en los documentos WO 02/50051, WO 03/02286 y WO 03/106482.

25 Se describen otros inhibidores de IBAT biliares en los documentos WO9932478, WO0168637, WO03022804, WO0001687 y US 2010/0130472 A1 entre esos metanosulfonato de 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-il]fenoxi]butil]4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Se da a conocer en el presente documento una combinación que comprende

30 (i) un compuesto de fórmula (I)



35 en la que:

M es C H₂, NH

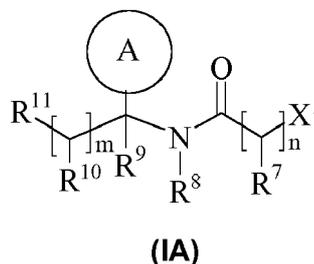
40 uno de R¹ y R² se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro se selecciona de alquilo C₁₋₆;

R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alcoxilo 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

45 R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcanoiló C₁₋₆, alcanoiloxilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₆)₂-sulfamoilo;

50 v es 0-5;

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



5 R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄, alcanoiloxilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂-amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcoxycarbonilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂-sulfamoilo; en la que R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en el
10 carbono con uno o más R¹⁰;

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

15 el anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

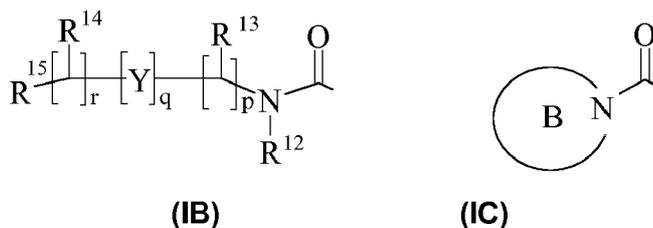
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo o heterociclilo; en la que R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁸;

20 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

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



30 en la que: Y es -N(Rⁿ)-, -N(Rⁿ)C(O)-, -N(Rⁿ)C(O)(CR^sR^t)_vN(Rⁿ)C(O)-, -O- y -S(O)_a-; en el que a es 0-2, v es 1-2, R^s y R^t se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R²⁶ y Rⁿ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

35 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo o heterociclilo; y cuando q es 0, R¹³ y R¹⁴ puede seleccionarse adicionalmente de hidroxilo en la que R¹³ y R¹⁴ pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰;

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

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

q es 0-1;

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

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

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

5 el anillo B es un heterociclilo unido a nitrógeno sustituido en un carbono con un grupo seleccionado R²³, y opcionalmente sustituido adicionalmente en un carbono con uno o más R²⁴; y en la que si dicho heterociclilo unido a nitrógeno contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁵;

10 R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄, alcanoiloxilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂-amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcocixarbonilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂-sulfamoilo; en la que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en un carbono con uno o más R²¹;

15 R¹⁹, R²⁰, R²⁴ y R²⁶ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄, alcanoiloxilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-(alquil C₁₋₄)₂-amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2, alcocixarbonilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)₂-sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, benciloxycarbonilamino, sulfo, sulfino, amidino, fosfona, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) o -P(O)(OR^a)(R^b), en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆; en la que R¹⁹, R²⁰, R²⁴ y R²⁶ pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en un carbono con uno o más R²²;

20 R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxilo, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfonilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetilsulfamoilo;

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

30 R²⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcocixarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

40 (ii) al menos otra sustancia activa seleccionada de un inhibidor de IBAT; un péptido enteroendocrino o potenciador del mismo; un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV; una biguanidina; un mimético de incretina; una tiazolidinona; un agonista de PPAR; un inhibidor de HMG Co-A reductasa; un aglutinante de ácidos biliares; y un modulador del receptor TGR5; o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de dichas sustancias activas;

45 en el que el compuesto de fórmula (I) y la al menos otra sustancia activa se administran simultáneamente, secuencialmente o por separado.

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

55 Cuando se seleccionan sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos ha de entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que están seleccionándose de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que están seleccionándose de dos o más de los grupos especificados.

60 "Heteroarilo" es un anillo mono o bicíclico, totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, a menos que se especifique otra cosa, unido a 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 selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, a menos que se especifique otra cosa, unido a carbono o nitrógeno. En otro aspecto, "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico totalmente insaturado que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 8, 9 ó 10 átomos de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, a menos que se especifique otra cosa, unido a 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.

5 “Aril” 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.

10 Un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3 - 12 átomos de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, a menos que se especifique otra cosa, unido a carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un -C(O)-o un átomo de azufre de anillo puede oxidarse opcionalmente para formar los S-óxidos. Preferiblemente un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que
15 contiene 5 ó 6 átomos de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, a menos que se especifique otra cosa, unido a carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH₂ puede reemplazarse opcionalmente por un -C(O)-o un átomo de azufre de anillo puede oxidarse opcionalmente para formar S-óxido(s). Ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1- dioxotetra-hidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinil), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzotienilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, imidazolilo, 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.

25 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 reemplazarse opcionalmente por un - C(O)-. Preferiblemente “carbociclilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. 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.

35 Un ejemplo de “alcanoiloxilo C₁₋₆” y “alcanoiloxilo C₁₋₄” es acetoxilo. Los ejemplos de “alcoxicarbonilo C₁₋₆” y “alcoxicarbonilo C₁₋₄” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- y t-butoxicarbonilo. Los ejemplos de “alcoxilo C₁₋₆” y “alcoxilo C₁₋₄” incluyen metoxilo, etoxilo y propoxilo. Los ejemplos de “alcanoilamino C₁₋₆” y “alcanoilamino C₁₋₄” incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de “alquil C₁₋₆-S(O)_a en el que a es de 0 a 2” y “alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2” incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de “alcanoílo C₁₋₆” y “alcanoílo C₁₋₄” incluyen alcanoílo C1-3, propionilo y acetilo. Los ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)amino” y “N-(alquil C₁₋₄)amino” incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de “N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino” y “N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino” incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etil-N-metilamino. Ejemplos de “alquenilo C₂₋₆” y “alquenilo C₂₋₄” son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de “alquinilo C₂₋₆” y “alquinilo C₂₋₄” son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo” y “N-(alquil C₁₋₄)sulfamoílo” son N-(C1-3alquil)sulfamoílo, N-(metil)sulfamoílo y N-(etil)-sulfamoílo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoílo” y “N-4alquil)₂sulfamoílo” son N,N-(dimetil)sulfamoílo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoílo. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)-carbamoílo” y “N-(alquil C₁₋₄)carbamoílo” son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de “N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoílo” y “N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamoílo” son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de “alcoxil C₁₋₆-carbonilamino” son etoxicarbonilamino y t-butoxicarbonilamino. Ejemplos de “N’-(alquil C₁₋₆)ureido” son N-metilureido y N-etilureido. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)ureido son N-metilureido y N-etilureido. Ejemplos de “N’,N’-(alquil C₁₋₆)₂-ureido son N’,N’-dimetilureido y N’-metil-N’-etilureido. Ejemplos de “N-(alquil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)-ureido son N’-metil-N-metilureido y N-propil-N-metilureido. Ejemplos de “N’,N’-(alquil C₁₋₆)₂-N-(alquil C₁₋₆)ureido son N’,N’-dimetil-N-metilureido y N-metil-N-etil-N-propilureido.

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

60 Además una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina.

65 También ha de entenderse que determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatada así como no solvatada tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Ha de entenderse que la fórmula (I) engloba todas

de tales formas solvatadas que presentan actividad inhibidora de IBAT.

Valores preferidos de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como sigue. Tales valores pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento.

Preferiblemente R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄. Más preferiblemente R¹ y R² se seleccionan independientemente de etilo o butilo. Más preferiblemente R¹ y R² se seleccionan independientemente de etilo, propilo o butilo. En un aspecto particularmente R¹ y R² son ambos butilo. En un aspecto adicional particularmente R¹ y R² son ambos propilo. En otro aspecto particularmente uno de R¹ y R² es etilo y el otro es butilo.

Preferiblemente R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆. Más preferiblemente R^x y R^y son ambos hidrógeno. Preferiblemente R^z se selecciona de halo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carboniloamino o N'-(alquil C₁₋₆)ureido.

Más preferiblemente R^z se selecciona de cloro, amino, t-butilo, t-butoxicarbonilamino o N'-(t-butil)ureido.

Preferiblemente v es 0 ó 1. En un aspecto, más preferiblemente v es 0. En un aspecto, más preferiblemente v es 1. En un aspecto preferiblemente R⁴ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representó anteriormente). En otro aspecto preferiblemente R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representó anteriormente).

Preferiblemente R³ y R⁶ son hidrógeno.

Preferiblemente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de halo, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2; en el que ese R⁴ o R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁶; en el que R¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino.

Más preferiblemente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de bromo, metoxilo, isopropoxilo, metiltio, etiltio, isopropiltio o mesilo; en el que ese R⁴ o R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁶; en el que R¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo y N,N-dimetilamino.

Particularmente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de bromo, metoxilo, isopropoxilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio, 2-(N,N-dimetilamino) etiltio o mesilo.

Más particularmente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) es metiltio. Preferiblemente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2; en el que ese R⁴ o R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁶; en el que R¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino.

Más preferiblemente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, bromo, metoxilo, isopropoxilo, metiltio, etiltio, isopropiltio o mesilo; en el que ese R⁴ o R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁶; en el que R¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y N,N-dimetilamino.

Particularmente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, bromo, metoxilo, isopropoxilo, metiltio, carboximetiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio, 2-(N,N-dimetilamino)etiltio o mesilo. En otro aspecto, más preferiblemente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metoxilo, isopropoxilo, metiltio, etiltio o isopropiltio; en el que ese R⁴ o R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁶; en el que R¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y N,N-dimetilamino.

En otro aspecto, particularmente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metoxilo, isopropoxilo, metiltio, carboximetiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio o 2-(N,N-dimetilamino)etiltio.

En otro aspecto, más particularmente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) es bromo o cloro. En otro aspecto, más particularmente el otro de R⁴ y R⁵ que no es el grupo de fórmula (IA) es metoxilo.

En un aspecto, preferiblemente el anillo A es arilo. En otro aspecto, preferiblemente el anillo A es heteroarilo. Cuando el anillo A es arilo, preferiblemente el anillo A es fenilo. Cuando el anillo A es heteroarilo, preferiblemente el anillo A es tienilo o indolilo. Preferiblemente el anillo A es arilo o heteroarilo; en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷; en el que R¹⁷ se selecciona de halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; en el que R¹⁷ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²¹; en el que R²¹ se selecciona de halo. Preferiblemente X es-O.

Más preferiblemente el anillo A es fenilo, tienilo o indolilo; en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o trifluorometilo. Particularmente el anillo A se selecciona de fenilo, 4-hidroxifenilo, tien-2-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-dihidroxifenilo o indol-3-ilo. Más particularmente el anillo A es fenilo.

En otro aspecto, preferiblemente el anillo A es arilo o heteroarilo; en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷; en el que R¹⁷ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; en el que R¹⁷ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²¹; en el que R²¹ se selecciona de halo.

En otro aspecto, más preferiblemente el anillo A es fenilo, tienilo o indolilo; en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo.

En otro aspecto, particularmente el anillo A se selecciona de fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, tien-2-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-dihidroxifenilo o indol-3-ilo. En un aspecto adicional, particularmente el anillo A se selecciona de fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, tien-2-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-dihidroxifenilo o indol-3-ilo.

Preferiblemente R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo. Más preferiblemente R⁷ es hidrógeno, metilo o fenilo. Particularmente R⁷ es hidrógeno. En un aspecto, preferiblemente R⁸ es hidrógeno. En otro aspecto, preferiblemente R⁸ es alquilo C₁₋₄. En otro aspecto, más preferiblemente R⁸ es hidrógeno o metilo. En un aspecto, preferiblemente R⁹ es hidrógeno. En otro aspecto, preferiblemente R⁹ es alquilo C₁₋₄. En otro aspecto, más preferiblemente R⁹ es hidrógeno o metilo. Preferiblemente R¹⁰ es hidrógeno. En un aspecto, preferiblemente R¹¹ es carboxilo, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^c)(OR^d), P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) o -P(O)(OR^c)(R^d) en los que R^c y R^d se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆.

En otro aspecto, preferiblemente R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente).

Preferiblemente R¹¹ es carboxilo, -P(O)(OH)(OR^c) o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente). Más preferiblemente R¹¹ es carboxilo, -P(O)(OH)(OEt) o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente).

En otro aspecto, preferiblemente R¹¹ es carboxilo, sulfo, -P(O)(OH)(OR^c) en el que R^c se selecciona de alquilo C₁₋₄ o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente). Preferiblemente Y es -NH- o -NHC(O)-. Más preferiblemente Y es -NHC(O)-. En un aspecto, preferiblemente R¹² es hidrógeno. En otro aspecto, preferiblemente R¹² es alquilo C₁₋₄. En otro aspecto, más preferiblemente R¹² es hidrógeno o metilo. Preferiblemente R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo; en el que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰; en el que R²⁰ es hidroxilo. Más preferiblemente R¹³ es hidrógeno, metilo o fenilo; en el que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰; en el que R²⁰ es hidroxilo. Particularmente R¹³ es hidrógeno, hidroximetilo o fenilo. Más particularmente R¹³ es hidrógeno o hidroximetilo.

En otro aspecto, preferiblemente R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo; en el que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰; en el que R²⁰ es hidroxilo, carboxilo, carbociclilo o amino; en el que R²⁰ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²²; R²² es hidroxilo.

En otro aspecto, más preferiblemente R¹³ es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo; en el que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰; en el que R²⁰ es hidroxilo, carboxilo, fenilo o amino; en el que R²⁰ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²²; R²² es hidroxilo.

En otro aspecto, particularmente R¹³ es hidrógeno, hidroximetilo, 4-aminobutilo, 2-carboxietilo, 4-hidroxibencilo o fenilo.

En un aspecto adicional, preferiblemente R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo; en el que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰; en el que R²⁰ es hidroxilo, carboxilo, carbociclilo, heterociclilo o amino; en el que R²⁰ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²²; R²² es hidroxilo.

En un aspecto adicional, más preferiblemente R¹³ es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo; en el que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰; en el que R²⁰ es hidroxilo, carboxilo, fenilo, imidazolilo o amino; en el que R²⁰ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²²; R²² es hidroxilo.

En un aspecto adicional, particularmente R¹³ es hidrógeno, hidroximetilo, 4-aminobutilo, 2-carboxietilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-5-ilmetilo o fenilo.

En otro aspecto adicional, preferiblemente R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, carbociclilo o R²³; en el que R¹³ está

sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; en el que R^{20} es hidroxilo, alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es 0, alcoxilo C_{1-4} , amino, carbociclilo, heterociclilo o mercapto; en el que R^{20} puede estar opcionalmente sustituido independientemente en un carbono con uno o más R^{22} , R^{22} se selecciona de hidroxilo; y R^{23} es carboxilo.

5 En otro aspecto adicional, más preferiblemente R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo o R^{23} ; en el que R^{13} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; en el que R^{20} es hidroxilo, metiltio, metoxilo, amino, imidazolilo o mercapto; en el que R^{20} puede estar opcionalmente sustituido independientemente en un carbono con uno o más R^{22} , R^{22} se selecciona de hidroxilo; y R^{23} es carboxilo.

10 En otro aspecto adicional, particularmente R^{13} es hidrógeno, carboxilo, hidroximetilo, mercaptometilo, metoximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltioetilo, 4-aminobutilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-5-ilmetilo o fenilo.

15 En otro aspecto más particularmente R^{13} es metiltiommetilo, metilsulfinilmetilo o metilsulfonilmetilo.

Preferiblemente R^{14} es hidrógeno.

20 En otro aspecto, preferiblemente R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo; en el que dicho alquilo C_{1-4} o carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; y R^{20} es hidroxilo. En otro aspecto, más preferiblemente R^{14} se selecciona de hidrógeno, metilo o fenilo; en el que dicho metilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; y R^{20} es hidroxilo.

25 En otro aspecto, particularmente R^{14} es hidrógeno, fenilo o hidroximetilo. Particularmente R^{15} es carboxilo o sulfuro.

En un aspecto, más particularmente R^{15} es carboxilo. En otro aspecto, más particularmente R^{15} es sulfuro.

30 Preferiblemente R^{15} es carboxilo, sulfuro, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} . Más preferiblemente R^{15} es carboxilo, sulfuro, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de metilo o etilo. Preferiblemente R^{15} es carboxilo, sulfuro, $-P(O)(OEt)(OEt)$, $-P(O)(OH)(OEt)$, $-P(O)(OH)(Me)$ o $-P(O)(OEt)(Me)$.

35 Preferiblemente R^{15} es carboxilo, sulfuro, fosfuro, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} o R^{15} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente).

40 Más preferiblemente R^{15} es carboxilo, sulfuro, fosfuro, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de metilo o etilo o R^{15} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente).

45 Preferiblemente R^{15} es carboxilo, sulfuro, fosfuro, $-P(O)(OEt)(OEt)$, $-P(O)(Ot-Bu)(Ot-Bu)$, $-P(O)(OH)(OEt)$, $-P(O)(OH)(Me)$ o $-P(O)(OEt)(Me)$ o R^{15} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente).

En un aspecto, preferiblemente R^{15} es carboxilo.

En otro aspecto, preferiblemente R^{15} es sulfuro.

50 En otro aspecto, preferiblemente R^{15} es $-P(O)(OH)(OEt)$.

En otro aspecto, preferiblemente R^{15} es $-P(O)(OH)(Me)$.

En otro aspecto, preferiblemente R^{15} es $-P(O)(OEt)(Me)$.

55 En un aspecto, preferiblemente R^{24} es hidrógeno.

En otro aspecto, preferiblemente R^{24} es alquilo C_{1-4} .

Preferiblemente R^{25} es hidrógeno.

60 Preferiblemente R^{26} es carboxilo.

Preferiblemente p es 1 ó 2; en el que los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes.

65 En un aspecto, más preferiblemente p es 1.

En otro aspecto, más preferiblemente p es 2; en el que los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes.

En un aspecto adicional, más preferiblemente p es 3; en el que los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes.

5 En un aspecto, preferiblemente q es 0.

En un aspecto adicional, preferiblemente q es 1.

En un aspecto, preferiblemente r es 0.

10

En un aspecto, más preferiblemente r es 1.

En otro aspecto, más preferiblemente r es 2; en el que los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes.

15 En un aspecto adicional, más preferiblemente r es 3; en el que los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes.

Preferiblemente m es 0.

En otro aspecto, preferiblemente m es 0 ó 1.

20

Preferiblemente n es 1.

En otro aspecto, preferiblemente n es 1 ó 2.

25 Preferiblemente z es 1.

El grupo de fórmula (IA) en la que R^7 es hidrógeno, metilo o fenilo, n es 1, el anillo A es fenilo, tienilo o indolilo; en la que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o trifluorometilo, m es 0 y R^9 es carboxilo, $-P(O)(OH)(OR^c)$ o un grupo de fórmula (IB).

30

El grupo de fórmula (IA) en la que: X es -O-.

El anillo A es fenilo, tienilo o indolilo; en el que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo;

35

R^7 es hidrógeno, metilo o fenilo;

R^8 es hidrógeno o metilo;

40 R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es hidrógeno;

m es 0-2 en el que los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes; y R^{11} es carboxilo, $-P(O)(OH)(OEt)$ o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representa en reivindicación 1); el grupo de fórmula (IB) en la que R^{10} es hidrógeno, hidroximetilo o fenilo, p es 1 ó 2; en la que los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes y R^{11} es carboxilo o sulfuro.

45

El grupo de fórmula (IB) en la que:

50

R^{12} es hidrógeno o metilo;

R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo o R^{23} ; en la que R^{13} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; R^{20} es hidroxilo, metiltio, metoxilo, amino, imidazolilo o mercapto; en la que R^{20} puede estar opcionalmente sustituido independientemente en un carbono con uno o más hidroxilo; R^{23} es carboxilo; Y es -NH- o -NHC(O)-; R^{14} se selecciona de hidrógeno, metilo o fenilo; en la que dicho metilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo; R^{15} es carboxilo, sulfuro, fosfuro, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de metilo o etilo o R^{15} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representa en reivindicación 1);

55

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

q es 0-1; y

60

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

- el grupo de fórmula (IC) en la que
- R²⁴ es hidrógeno;
- 5 R²⁵ es hidrógeno;
- R²⁶ es carboxilo; y z es 1;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Por tanto en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se representó anteriormente en la que:
- 15 R¹ y R² se seleccionan independientemente de etilo o butilo;
- R³ y R⁶ son hidrógeno;
- R⁴ se selecciona de halo, alcoxilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2;
- 20 en la que ese R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁶; en la que R¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino;
- R⁵ es un grupo de fórmula (IA);
- 25 el anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷; en el que
- R¹⁷ se selecciona de halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; en el que R¹⁷ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²¹; en la que
- 30 R²¹ se selecciona de halo;
- R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo;
- 35 R¹¹ es carboxilo, -P(O)(OH)(OR^c) o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente);
- R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo; en la que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰; en la que
- 40 R²⁰ es hidroxilo;
- R¹⁵ es carboxilo o sulfo;
- 45 p es 1 ó 2; en la que los valores de R¹³ pueden ser iguales o diferentes;
- m es 0; y
- n es 1;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Por tanto en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se representó anteriormente en la que:
- 55 R¹ y R² son ambos butilo o uno de R¹ y R² es etilo y el otro es butilo;
- R⁴ es metiltio;
- R⁵ es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representó anteriormente);
- 60 R³ y R⁶ son hidrógeno;
- el anillo A es fenilo;
- 65 R⁷ es hidrógeno;

R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente);

R¹³ es hidrógeno o hidroximetilo;

5 R¹⁵ es carboxilo o sulfo; p es 1 ó 2; en la que los valores de R¹³ pueden ser iguales o diferentes;

m es 0;

n es 1;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por tanto en un aspecto además adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se representó anteriormente en la que:

15

R¹ y R² se seleccionan independientemente de etilo o butilo;

R³ y R⁶ son hidrógeno;

20

R⁴ se selecciona de halo, alcoxilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(O)_a en el que a es de 0 a 2; en la que ese R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R¹⁶; en la que R¹⁶ se selecciona independientemente de hidroxilo y N,N-(alquil C₁₋₄)₂amino;

R⁵ es un grupo de fórmula (IA);

25

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

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo;

30

R⁸ es hidrógeno o metilo;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

35

R¹¹ es carboxilo, -P(O)(OH)(OR^c) o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente);

X es -NH- o -NHC(O)-;

R¹² es hidrógeno o metilo;

40

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o carbociclilo; en la que R¹³ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰;

R¹⁴ es hidrógeno;

45

R¹⁵ es carboxilo o sulfo;

R¹⁷ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; en la que R¹⁷ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²¹;

50

R²⁰ es hidroxilo, carboxilo, carbociclilo o amino; en la que R²⁰ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R²²;

R²¹ se selecciona de halo;

55

R²² es hidroxilo; p es 1-3; en la que los valores de R¹³ pueden ser iguales o diferentes.

q es 0-1;

r es 0-3; en la que los valores de R¹⁴ pueden ser iguales o diferentes; y en la que si q es 1, r no es 0;

60

m es 0-2; y

n es 1-3;

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por tanto en otro aspecto además adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se representó anteriormente en la que:

- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} ;
- R^x y R^y son ambos hidrógeno;
- R^z se selecciona de halo, amino, alquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} amino o N'-(alquil C_{1-6})ureido;
- 10 v es 0 ó 1;
- R^3 y R^6 son hidrógeno;
- 15 uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA) (tal como se representó anteriormente) y el otro se selecciona de hidrógeno, halo, alcoxilo C_{1-4} o alquil C_{1-4} -S(O)_a en el que a es de 0 a 2;
- en la que ese R^4 o R^5 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{16} ; en la que R^{16} se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y N,N-(alquil C_{1-4})₂amino;
- 20 X es -O-;
- R^7 es hidrógeno, metilo o fenilo;
- 25 R^8 es hidrógeno o metilo;
- el anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ; en la que R^{17} se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} ; en la que R^{17} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^{21} ; en la que R^{21} se selecciona de halo;
- 30 R^9 es hidrógeno o metilo;
- R^{10} es hidrógeno;
- 35 R^{11} es carboxilo, -P(O)(OH)(OR^c) en el que R^c se selecciona de alquilo C_{1-4} o un grupo de fórmula (IB) (tal como se representó anteriormente);
- R^{12} es hidrógeno o metilo;
- 40 Y es -NH- o -NHC(O)-;
- 45 R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , carbociclilo o R^{23} , en la que R^{13} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; en la que R^{20} es hidroxilo, alquil C_{1-4} -S(O)_a en la que a es 0, alcoxilo C_{1-4} , amino, carbociclilo, heterociclilo o mercapto; en la que R^{20} puede estar opcionalmente sustituido independientemente en un carbono con uno o más R^{22} ; R^{22} se selecciona de hidroxilo; y R^{23} es carboxilo;
- 50 R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o carbociclilo; en el que dicho alquilo C_{1-4} o carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; y R^{20} es hidroxilo;
- R^{15} es carboxilo, sulfo, fosfono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) o -P(O)(OR^e)(R^f) en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} o R^{15} es un grupo de fórmula (IC) (tal como se representó anteriormente);
- R^{24} es hidrógeno;
- 55 R^{25} es hidrógeno;
- R^{26} es carboxilo;
- 60 p es 1-3; en la que los valores de R^{13} pueden ser iguales o diferentes;
- q es 0-1;
- r es 0-3; en la que los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;
- 65 m es 0-2; en la que los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

n es 1-2; en la que los valores de R⁷ pueden ser iguales o diferentes;

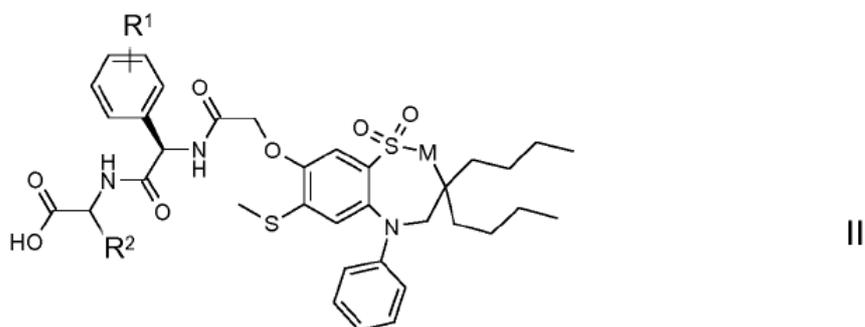
z es 0-1; en la que los valores de R²⁵ pueden ser iguales o diferentes;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, compuestos preferidos son uno cualquiera de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Se da a conocer adicionalmente en el presente documento una combinación que comprende

(i) un compuesto de fórmula II



15 en la que M es -CH₂ o NH;

R¹ es H o OH; y

20 R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂-S-CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(ii) al menos otra sustancia activa seleccionada de un inhibidor de IBAT; un péptido enteroendocrino o potenciador del mismo; un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV; una biguanidina; un mimético de incretina; una tiazolidinona; un agonista de PPAR; un inhibidor de HMG Co-A reductasa; un aglutinante de ácidos biliares; y un modulador del receptor TGR5; o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de dichas sustancias activas; en la que el compuesto de fórmula (II) y la al menos otra sustancia activa se administran simultáneamente, secuencialmente o por separado.

30 Se da a conocer en el presente documento una combinación que comprende un compuesto de fórmula (II) seleccionado del grupo que consiste en:

35 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriazepina;

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

40 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriazepina;

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

45 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriazepina;

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

50 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotriazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)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*'-(S)-1-carboxibutil]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*'-(S)-1-carboxietil]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*'-(S)-1-carboxipropil]carbamoil}-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

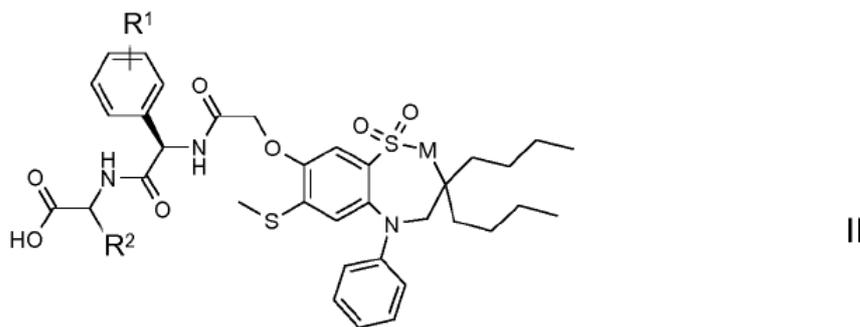
1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de tales compuestos; y

(ii) al menos otra sustancia activa seleccionada de un inhibidor de IBAT; un péptido enteroendocrino o potenciador del mismo; un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV; una biguanidina; un mimético de incretina; una tiazolidinona; un agonista de PPAR; un inhibidor de HMG Co-A reductasa; un aglutinante de ácidos biliares; y un modulador del receptor TGR5; o una sal farmacéuticamente aceptable sal de una cualquiera de dichas sustancias activas;

en la que el compuesto de fórmula (II) y la al menos otra sustancia activa se administran simultáneamente, secuencialmente o por separado.

En un primer aspecto, la invención se refiere a una combinación que comprende un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares para administración simultánea, secuencial o separada, en la que el aglutinante de ácidos biliares se formula para su liberación en el colon, para su uso en el tratamiento de una enfermedad hepática seleccionada del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria (PBC); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC); síndrome de Alagilles (ALGS); colangitis esclerosante primaria (PSC); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y prurito de enfermedad hepática colestásica; en la que el inhibidor de IBAT es un compuesto de fórmula II



en la que M es -CH₂ o NH;

R¹ es H o OH; y

R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂-S-CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto preferido, el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

10 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

15 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]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*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

20 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-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*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

25 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

35 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los compuestos de fórmula (II) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y ha de entenderse que la invención engloba todos de tales isómeros ópticos, diaestereoisómeros e isómeros geométricos que presentan actividad inhibidora de IBAT.

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

La invención también se refiere a todos los posibles isómeros de los compuestos de la invención tales como ópticos y/o geométricos, puros o como una mezcla, en todas las proporciones, de dichos compuestos de fórmulas I y II y los mencionados específicamente y las posibles formas tautoméricas.

50 En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento tienen uno o más centros quirales. Como tales, se prevén todos los estereoisómeros en el presente documento. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están presentes en formas racémicas u ópticamente activas. Ha de entenderse que los compuestos de la presente invención engloban formas racémicas, ópticamente activas, regioisoméricas y estereoisoméricas, o combinaciones de las mismas que presentan las propiedades terapéuticamente útiles descritas en el presente documento. La preparación de formas ópticamente activas se logra de cualquier manera adecuada, incluyendo a modo de ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En algunas realizaciones, se utilizan mezclas de uno o más isómeros como compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En

55 determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan por cualquier medio, incluyendo síntesis enantioselectiva y/o separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. La resolución de los compuestos y los isómeros de los mismos se logra por cualquier medio incluyendo, a modo de ejemplo, procedimientos químicos, procedimientos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación, cromatografía, y similares.

65

Compuestos para su uso en combinación con un compuesto inhibidor de IBAT de la invención.Aglutinantes de ácidos biliares (secuestrantes de ácidos biliares, resinas)

5 Los siguientes aglutinantes de ácidos biliares pueden usarse según la invención

10 Colestiramina, una resina de intercambio aniónico de amonio cuaternario poliacrílica hidrófila, que se sabe que es eficaz en la reducción de los niveles de colesterol en sangre. La colestiramina, y diversas composiciones que incluyen colestiramina, se describen, por ejemplo, en las patentes británicas n.ºs 929.391 y 1.286.949; y las patentes estadounidenses n.ºs 3.383.281; 3.308.020; 3.769.399; 3.846.541; 3.974.272; 4.172.120; 4.252.790; 4.340.585; 4.814.354; 4.874.744; 4.895.723; 5.695.749; y 6.066.336. La colestiramina está disponibles comercialmente de Novopharm, USA Inc (Questrans Light), Upsher-Smith (PREVALITE (D) y Apothecon. Tal como se usa en el presente documento, "colestiramina" incluye cualquier composición de este tipo que comprenda colestiramina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Questrans™

15 Questran Light Questrans Light (colestiramina) es una resina de unión aniónica no absorbible aprobada por la FDA para el tratamiento de hipercolesterolemia. Un polímero de amina que tiene un primer sustituyente, unido a una primera amina del polímero de amina, que incluye un resto alifático hidrófobo, y un segundo sustituyente, unido a una segunda amina del polímero de amina, que incluye un resto que contiene amina cuaternaria alifática tal como se describe en los documentos USP 5.693.675 y 5.607.669.

20 La sal de un polímeros alquilado y reticulado que comprende el producto de reacción de:(a) uno o más polímeros reticulados, o sales y copolímeros de los mismos que tienen una unidad de repetición seleccionada del grupo que consiste en: $(NRCH_2CH_2)_n$ (2) y $(NR-CH_2CH_2-NR-CH_2CH_2-NR-CH_2CHOH-CH_2)_n$ (3) en donde n es un número entero positivo y cada R, independientemente, es H o un grupo alquilo C1-C8; (b) al menos un agente alquilante alifático, dicho producto de reacción caracterizado porque: (i) al menos algunos de los átomos de nitrógeno en dichas unidades de repetición no reaccionaron con dicho agente alquilante; (ii) menos del 10 por ciento en moles de los átomos de nitrógeno en dichas unidades de repetición que reaccionan con dicho agente alquilante que forman unidades de amonio cuaternario; y(iii) una carga positiva fija y uno o más contraiones, tales como colesevelam y clorhidrato de colesevelam.

25 Aglutinantes de ácidos biliares adecuados para una terapia de combinación de este tipo son resinas, tales como colestiramina y colestipol. Una ventaja es que la dosis de aglutinante de ácidos biliares podría mantenerse inferior a la dosis terapéutica para el tratamiento de colesterolemia en un único tratamiento que comprende únicamente un aglutinante de ácidos biliares. Mediante una dosis baja de aglutinante de ácidos biliares también podría evitarse cualquier posible efecto secundario provocado por una mala tolerancia del paciente a la dosis terapéutica.

30 Otro aglutinante de ácidos biliares útil es una amina polimérica no tóxica insoluble en agua que tiene un peso molecular superior a 3.000, que tiene la propiedad de unir al menos el 30% del ácido glicocólico disponible en el plazo de 5 minutos cuando se expone a una disolución acuosa de un peso igual de dicho ácido, que tiene un esqueleto de polímero inerte a las enzimas digestivas, y que tiene un contenido en agua mayor del 65% tras el equilibrado con aire al 100% de humedad relativa, por ejemplo, colestipol descrito en el documento USP 3.383.281,

35 En un aspecto adicional de la invención un aglutinante de ácidos biliares adecuado es uno de colestiramina, colestipol o colesevelam.

Un aspecto preferido de la presente invención es el uso de colesevelam como aglutinante de ácidos biliares.

Otros compuestos activos para su uso en combinación con un compuesto inhibidor de IBAT de la invención.

40 Se da a conocer adicionalmente en el presente documento la administración de una combinación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares, en el que la formulación está diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon, con la administración simultánea, secuencial o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

Estatinas

45 En otro aspecto, un compuesto inhibidor de IBAT por ejemplo un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Inhibidores de HMG Co-A reductasa adecuados, sales farmacéuticamente aceptables de los mismo 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 a farmacéuticamente aceptable sal del mismo. Una estatina particular es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. 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(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otras estatinas particulares son sal de calcio de rosuvastatina y pitavastatina, (inhibidor de HMG CoA reductasa).

5 En un aspecto adicional, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable 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 del íleon. Un exceso de ácidos biliares en el contenido visceral puede provocar diarrea. Un inhibidor de HMG CoA-reductasa, o una
10 farmacéuticamente aceptable del mismo mediante su acción disminuirá el colesterol endógeno disponible para la síntesis de ácidos biliares y tiene un efecto aditivo en combinación con el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo sobre la disminución de lípidos.

15 Un inhibidor de CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol), por ejemplo a los que se hace referencia y descritos en el documento WO 00/38725 página 7 línea 22-página 10, línea 17.

Un antagonista de la absorción de colesterol por ejemplo azetidinonas tales como SCH 58235 y los descritos en el documento US 5.767.115;

20 inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsomal) por ejemplo los descritos en Science, 282,751-54,1998;

un derivado de ácido fibrótico; por ejemplo clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato;

25 un derivado de ácido nicotínico, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;

un compuesto de fitosterol por ejemplo estanoles;

probucol;

30 un compuesto antiobesidad por ejemplo orlistat (documento EP 129.748) y sibutramina (documentos GB 2.184.122 y US 4.929.629);

35 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 adrenérgico alfa, un bloqueante adrenérgico beta, un bloqueante adrenérgico alfa/beta mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueante de canales de calcio, un diurético o un vasodilatador;

insulina;

40 sulfonilureas incluyendo glibenclamida y/o tolbutamida;
biguanidas

El otro compuesto activo puede ser una biguanida, que puede reducir los niveles de glucosa en sangre y/o plasma. Los ejemplos de biguanidas incluyen buformina, metformina, fenformina, proguanil o similares.

45 Acarbosa; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para un animal de sangre caliente, tal como un ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico.

50 Inhibidores de ACE

Los inhibidores de ACE particulares o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo metabolitos activos, que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos:
55 alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenina, benazepril, clorhidrato de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutati6n, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprílico, glicopril, hemorfin-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,
60 quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, clorhidrato de espirapril, espiraprilat, espiopril, clorhidrato de espiopril, temocapril, clorhidrato de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat. Inhibidores ACE preferidos son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Inhibidores de ACE más preferidos son ramipril y ramiprilat.

65 Antagonistas de angiotensina II

Los antagonistas de angiotensina II preferidos, sales farmacéuticamente aceptables 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 angiotensina II particularmente preferidos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos son candesartán y candesartán cilexetilo.

5 Agonistas de PPAR alfa y/o gamma y/o delta.

En otro aspecto, el compuesto inhibidor de IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en asociación con un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Se conocen bien en la técnica agonistas de PPAR alfa y/o gamma adecuados, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos 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.

20 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.

Otras sustancias activas útiles pueden ser antidiabéticos, principios activos hipoglucémicos, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR delta, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inductores de receptores de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato liasa, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína, agonistas del receptor de HM74A, inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, inhibidores de glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de glucocinasa, inhibidores de la gluconeogénesis, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, moduladores del transportador de glucosa 4, inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV, inhibidores de 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B, moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2, moduladores de GPR40, inhibidores de lipasa sensible a hormonas, inhibidores de acetil-CoA carboxilasa, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinas, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 beta, inhibidores de proteína cinasa C beta, antagonistas del receptor de endotelina-A, inhibidores de I kappaB cinasa, moduladores del receptor de glucocorticoides, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de beta 3, antagonistas del receptor de CB1, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos liberadores de hormona de crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptinas, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR-beta o anfetaminas.

45 Ejemplos de agonistas de PPAR delta son GW-501516 (501516, GSK-516, GW-516, GW-1516; un agonista del receptor activado por proliferación de peroxisomas (PPAR)-delta, y varios otros compuestos desarrollados a partir de GW-501516, incluyendo GI-262570, GW-0072, GW-7845 y GW-7647.

Se da a conocer en el presente documento que el inhibidor de IBAT puede combinarse con uno o más de atreleutón, eprotiroma, losmapimod, ezetimiba (SCH58235), bezafibrato, fenofibrato, varespladib, darapladib, Llomitapida, implitapida, rosiglitazona, dalcetrapib, anacetrapib, lorcaserina, dapagliflozina, canagliflozina, sergliflozina, ASP-1941, orlistat, exenatida, liraglutida, taspoglutida, tulaglutida, pramlintida, lixisenatida, albiglutida, pioglitazona, sodelglitazar, netoglitazona, indeglitazar, naveglitazar, lobeglitazona, aleglitazar, bromocriptina, tesofensina, alogliptina, vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina, denagliptina, gemigliptina, linagliptina, dutogliptina, teneligliptina, LC-150444, laropirant, niacina de liberación prolongada, simvastatina ezetimiba, rosuvastatina fenofibrato, rosuvastatina ezetimiba y atorvastatina ezetimiba.

Pueden usarse combinaciones con Tredaptive, Vytorin y Certriad.

60 Se da a conocer en el presente documento que los inhibidores de IBAT se combinan con al menos otra sustancia activa seleccionada de inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV, estatinas, agonistas de PPAR γ , estatinas y aglutinantes de ácidos biliares en cualquier combinación.

65 Se da a conocer en el presente documento que los inhibidores de IBAT se combinan con al menos un DPPIV, al menos un agonista de PPAR γ , tal como sitagliptina y pioglitazona.

Se da a conocer en el presente documento que los inhibidores de IBAT se combinan con al menos una estatina por ejemplo sitagliptina y simvastatina y al menos un DPPIV.

5 En determinados casos, el uso de los compuestos reduce o inhibe la recirculación de sales de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, los inhibidores del transporte biliar son compuestos no sistémicos. En otras realizaciones, los inhibidores de transportadores de ácidos biliares son compuestos sistémicos. En determinadas realizaciones, los inhibidores del transporte biliar descritos en el presente documento potencian la secreción por células L de péptidos enteroendocrinos. En determinados casos, el aumento de la secreción por células L de péptidos enteroendocrinos está asociado con la inducción de saciedad y/o reducción de la ingesta de alimento (ingesta calórica) y pérdida de peso posterior. En algunas realizaciones, el aumento de secreción por células L de péptidos enteroendocrinos está asociado con una reducción en los niveles de glucosa en sangre y/o plasma en un individuo hiperglucémico. En algunos casos, el aumento de la secreción por células L de péptidos enteroendocrinos está asociado con sensibilidad a la insulina aumentada.

15 En algunas realizaciones, el contacto el íleon distal de un individuo que lo necesita con un inhibidor de IBAT a. reduce la ingesta de alimento en el individuo; b. induce saciedad en el individuo; c. reduce los niveles de glucosa en sangre y/o plasma en el individuo; d. trata un trastorno metabólico en el individuo; e. reduce el peso del individuo; f. estimula las células L en el tracto gastrointestinal distal del individuo; g. aumenta la concentración de ácidos biliares y sales del mismo en las proximidades de células L en el tracto gastrointestinal distal del individuo; h. potencia la secreción de péptidos enteroendocrinos en el individuo; o i. cualquier combinación de los mismos.

Se da a conocer en el presente documento que el inhibidor de IBAT puede combinarse con uno o más de cualquiera de los otros compuestos mencionados anteriormente.

25 En algunas realizaciones, el inhibidor de IBAT no se absorbe de manera sistémica. En algunas otras realizaciones, el inhibidor de IBAT se absorbe de manera sistémica.

30 En algunas realizaciones, los usos descritos anteriormente comprenden además la administración de un segundo agente seleccionado de un inhibidor de DPP-IV, una biguanida, un mimético de incretina, una tiazolidindiona, GLP-1 o un análogo del mismo, y un agonista de TGR5. En algunas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de DPP-IV.

35 En algunas realizaciones, los usos descritos en el presente documento potencian la secreción de péptidos enteroendocrinos en un individuo que lo necesita. En algunas de tales realizaciones, el péptido enteroendocrino es GLP-1, GLP-2, PYY, oxintomodulina, o una combinación de los mismos.

40 En algunas realizaciones, el contacto del íleon distal de un individuo que lo necesita con un inhibidor de IBAT aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo en desde aproximadamente 2 veces hasta aproximadamente 6 veces el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes del contacto del íleon distal del individuo con el inhibidor de IBAT.

45 En algunas realizaciones, el contacto del íleon distal de un individuo que lo necesita con un inhibidor de IBAT reduce el nivel de glucosa en la sangre y/o el plasma del individuo en al menos el 30% en comparación con el nivel de glucosa en la sangre y/o el plasma del individuo antes del contacto del íleon distal del individuo con el inhibidor de IBAT.

50 En algunas realizaciones, el contacto del íleon distal de un individuo que lo necesita con un inhibidor de IBAT mantiene niveles de glucosa en sangre y/o plasma reducidos en el individuo durante al menos 24 horas en comparación con los niveles de glucosa en sangre y/o plasma en el individuo antes del contacto del íleon distal del individuo con el inhibidor de IBAT.

55 En algunas realizaciones, el inhibidor de IBAT se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el inhibidor de IBAT se administra como una formulación de liberación sensible al pH del íleon que suministra el inhibidor de IBAT al íleon distal y/o el colon y/o el recto de un individuo. En algunas realizaciones, el inhibidor de IBAT se administra como una formulación recubierta por vía entérica.

60 En algunas realizaciones de los usos descritos anteriormente, el inhibidor de IBAT es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de los usos descritos anteriormente, el inhibidor de IBAT es un compuesto de fórmula II tal como se describe en el presente documento.

65 En algunas realizaciones de los usos descritos anteriormente, el inhibidor de IBAT se administra antes de la ingestión de alimento. En algunas realizaciones de los usos descritos anteriormente, el inhibidor de IBAT se administra menos de aproximadamente 60 minutos antes de la ingestión de alimento. En algunas realizaciones de los usos descritos anteriormente, el inhibidor de IBAT se administra menos de aproximadamente 30 minutos antes de la ingestión de alimento. En algunas realizaciones de los usos descritos anteriormente, el inhibidor de IBAT se administra después de la ingestión de alimento.

Todas las sustancias mencionadas en el presente documento incluyendo tanto inhibidores de IBAT como otras sustancias activas pueden usarse también en forma de sales farmacéuticamente aceptables y ésteres cuando sea aplicable.

5 Incretinas y hormonas producidas por las células L

Se da a conocer en el presente documento que las otras sustancias activas pueden ser incretinas y/u hormonas producidas por las células L.

10 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un potenciador de péptidos endocrinos de células L. En algunos casos, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de GLP-1. En algunas realizaciones, el potenciador de GLP-1 es GLP-1, un potenciador de la secreción de GLP-1, un inhibidor de la degradación de GLP-1, y similares, o una combinación de los mismos. En determinados casos, la concentración de GLP-1 potenciada proporciona una reducción en la ingesta de alimento y/o una reducción en el vaciado gástrico en sujetos humanos.

15 En algunas realizaciones, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de GLP-2. En determinados casos, el potenciador de GLP-2 es GLP-2, un potenciador de la secreción de GLP-2, un inhibidor de la degradación de GLP-2, y similares, o una combinación de los mismos. En determinados casos, la secreción de GLP-2 potenciada inhibe el vaciado gástrico y reduce la permeabilidad intestinal. En algunos casos, la secreción de GLP-2 potenciada inhibe la secreción de ácido gástrico. En algunos casos, la secreción de GLP-2 potenciada reduce o previene la inflamación en el tracto gastrointestinal (enteritis gastrointestinal). En algunos casos, la secreción de GLP-2 potenciada regenera y/o cura la lesión de tejidos gastrointestinales (por ejemplo, enteritis por radiación).

20 En algunos casos, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de PYY. En algunos casos, la secreción de PYY potenciada proporciona una reducción en la sensación de hambre. En algunos casos, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de oxintomodulina. En algunos casos, la secreción potenciada de oxintomodulina inhibe la secreción gástrica estimulada por la comida.

25 Miméticos de incretinas

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un mimético de incretina. En algunas realizaciones, un mimético de incretina aumenta la respuesta del páncreas a la ingestión de alimento. En algunos casos, la administración de un mimético de incretina en combinación con cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento reduce los niveles de glucosa en sangre y/o plasma. Los ejemplos de miméticos de incretinas incluyen exenatida (Byetta.RTM.).

30 Una terapia actualmente usada para el tratamiento es una inyección subcutánea de exenatida (Byetta.RTM.). En algunas realizaciones, una combinación oral de un inhibidor de IBAT y un inhibidor de DPP-IV es igualmente o más eficaz que una inyección de exenatida en la reducción de los niveles de glucosa en plasma. En algunas realizaciones, una combinación oral de un inhibidor de IBAT y un inhibidor de DPP-IV reduce o elimina las molestias asociadas con inyecciones de medicamentos hipoglucemiantes.

35 Péptidos enteroendocrinos

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un péptido enteroendocrino. En algunas realizaciones, los péptidos enteroendocrinos revierten la resistencia a la insulina y reducen los niveles de glucosa en sangre y/o plasma. Los ejemplos de péptidos enteroendocrinos que se administran como agentes terapéuticos adicionales incluyen GLP-1 o análogos de GLP-1 tales como taspoglutida.RTM. (Ipsen), o similares.

40 Terapia de combinación con inhibidor de IBAT e inhibidor de DPP-IV

En realizaciones específicas, el agente terapéutico adicional inhibe la degradación de péptidos enteroendocrinos de células L. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de DPP-IV. En determinados casos, la administración de un inhibidor de IBAT a un individuo que lo necesita potencia la secreción de GLP-1; la administración de un inhibidor de DPP-IV en combinación con el inhibidor de IBAT reduce o inhibe la degradación de GLP-1 prolongando de ese modo el beneficio terapéutico de niveles potenciados de GLP-1. En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor de IBAT reduce el peso de un individuo. En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV reduce el peso de un individuo.

Otro uso es una combinación de metformina y sitagliptina (Janumet.RTM.). A dosis de 0, 3, 30, 100, 300 mg/kg dosis de metformina en combinación con 30 mg/kg de sitagliptina, se observan reducciones en las concentraciones de glucosa en plasma desde 3 horas hasta aproximadamente 6 horas tras la dosis. En algunas realizaciones, una combinación de un inhibidor de IBAT y sitagliptina mantiene concentraciones de glucosa en plasma reducidas

durante una duración de tiempo más prolongada (por ejemplo, al menos 24 horas) en comparación con una combinación de metformina y sitagliptina (aproximadamente 6 horas). En algunos casos la terapia con inhibidor de IBAT elimina los efectos secundarios asociados con la terapia con metformina y/o la terapia con inhibidor de DPP-IV.

5 Los inhibidores de DPP-IV adecuados para su uso con los usos descritos en el presente documento incluyen (2S)-1-{2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo (vildagliptina), (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetrazabicyclo[4,3,0]nona-6,8--dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (sitagliptina), (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (saxagliptina) y 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo (alogliptina).

10 En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo en desde aproximadamente 1,1 veces hasta aproximadamente 30 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con el inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo en desde aproximadamente 1,1 veces hasta aproximadamente 20 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con el inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo en desde aproximadamente 1,5 veces hasta aproximadamente 10 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes de la administración de el inhibidor de IBAT en combinación con el inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo en desde aproximadamente 2 veces hasta aproximadamente 8 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con el inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de DPP-IV aumenta el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo en desde aproximadamente 2 veces hasta aproximadamente 6 veces en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con el inhibidor de DPP-IV. En algunos casos, puede usarse un aumento en el nivel de GLP-1 de desde aproximadamente 2 veces hasta aproximadamente 3 veces tras la administración de un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de DPP-IV en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con el inhibidor de DPP-IV. En algunos casos, puede usarse un aumento en el nivel de GLP-1 de desde aproximadamente 3 veces hasta aproximadamente 8 veces tras la administración de un inhibidor de ASBT descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de DPP-IV en comparación con el nivel de GLP-1 en la sangre y/o el plasma del individuo antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV.

45 En determinadas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV reduce los niveles de azúcar en sangre y/o plasma en al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50% al menos el 60%, al menos el 70% o al menos el 80% en comparación con los niveles de azúcar en sangre y/o plasma antes de la administración de el inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV reduce los niveles de azúcar en sangre y/o plasma en al menos el 20% en comparación con los niveles de azúcar en sangre y/o plasma antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV reduce los niveles de azúcar en sangre y/o plasma en al menos el 30% en comparación con los niveles de azúcar en sangre y/o plasma antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV reduce los niveles de azúcar en sangre y/o plasma en al menos el 40% en comparación con los niveles de azúcar en sangre y/o plasma antes de la administración del inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV.

60 En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV reduce los niveles de azúcar en sangre y/o plasma durante un periodo de tiempo más prolongado (por ejemplo, al menos 24 horas) en comparación con la reducción en los niveles de azúcar en sangre y/o plasma tras la administración de metformina en combinación con un inhibidor de DPP-IV. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de una única dosis de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV mantiene niveles de azúcar en sangre y/o plasma reducidos durante al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16

horas, al menos 18 horas, al menos 20 horas, al menos 24 horas, al menos 30 horas, al menos 36 horas o al menos 48 horas en comparación con la reducción en los niveles de azúcar en sangre y/o plasma tras la administración de una única dosis de metformina en combinación con un inhibidor de DPP-IV.

- 5 En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV da como resultado niveles superiores de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo en comparación con los niveles de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo normal. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, la administración de un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV da como resultados niveles superiores de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo en comparación con los niveles de GLP-1 en la sangre y/o el plasma de un individuo que se somete a terapia con metformina y/o un inhibidor de DPP-IV.

Moduladores del receptor TGR5

- 15 En algunos casos, el agente terapéutico adicional modula receptores de ácidos biliares en la luz gastrointestinal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional agoniza o agoniza parcialmente receptores de ácidos biliares (por ejemplo, receptores TGR5 o receptores farnesoides-X) en el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un análogo de ácido biliar. En determinados casos el agente terapéutico adicional es un agonista de TGR5. En determinados casos, la administración de un agonista de TGR5 en combinación con cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento potencia la secreción de péptidos enteroendocrinos a partir de células L. Los moduladores de TGR5 (por ejemplo, agonistas) incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 2008/091540, WO 2008/067219 y la solicitud estadounidense n.º 2008/0221161.

Tiazolidindionas

- 25 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una tiazolidindiona. En algunos casos las tiazolidindionas revierten la resistencia a la insulina y reducen los niveles de glucosa en sangre y/o plasma. Los Ejemplos de tiazolidindionas incluyen rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos), troglitazona (Rezulin), MCC-555, rivoglitazona, ciglitazona o similares.

- 30 Terapia de combinación con inhibidor de IBAT I, derivación biliar e inhibidor de DPP-IV

- 35 En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de IBAT en combinación con un inhibidor de DPP-IV y/o una derivación biliar. Se describen ejemplos de derivaciones biliares en el documento WO 2007/0050628. En algunas de tales realizaciones, una derivación biliar desplaza el ácido biliar al íleon distal y/o el recto y/o el colon aumentando de ese modo la concentración de ácidos biliares en las proximidades de células L presente en la parte distal del tracto gastrointestinal. En algunos casos un aumento de este tipo en la concentración de ácidos biliares en las proximidades de células L aumenta la secreción de GLP-1 a partir de células L induciendo de ese modo saciedad y/o reducción en el hambre y/o pérdida de peso y/o reducción en los niveles de glucosa en plasma o cualquier combinación de los mismos.

- 45 Se usan un inhibidor de IBAT y un segundo principio activo de la manera que la combinación está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Esa cantidad terapéuticamente eficaz surge del uso de una combinación de un inhibidor de IBAT y el otro principio activo (por ejemplo, un inhibidor de DPP-IV) en la que cada uno se usa en una cantidad terapéuticamente eficaz, o en virtud de efectos aditivos o sinérgicos que surgen del uso combinado, cada uno puede usarse entonces cantidad terapéuticamente eficaz subclínica, es decir, una cantidad que, si se usa sola, proporciona eficacia reducida para los fines terapéuticos indicados en el presente documento, siempre que el uso combinado sea terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el uso de una combinación de un inhibidor de IBAT y cualquier otro principio activo tal como se describe en el presente documento engloba combinaciones en las que el inhibidor de IBAT o el otro principio activo está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz, y el otro está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz subclínica, siempre que el uso combinado sea terapéuticamente eficaz debido a sus efectos aditivos o sinérgicos. Tal como se usa en el presente documento, el término "efecto aditivo" describe el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos que es igual a la suma del efecto de cada agente administrado solo. Un efecto sinérgico es uno en el que el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos es mayor que la suma del efecto de cada agente administrado solo. Cualquier combinación adecuada de un ASBIT con uno o más de los otros principio activos mencionados anteriormente y opcionalmente con una o más otras sustancias farmacológicamente activas se contempla que está dentro del alcance de los usos descritos en el presente documento.

- 60 En algunas realizaciones, la elección particular de compuestos depende del diagnóstico de los médicos encargados y su juicio del estado del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente de manera concurrente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente de manera simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, el trastorno, o el condición, el estado del individuo, y la elección real de compuestos usados. En determinados casos, la determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se basa en una evaluación de la enfermedad que está tratándose y

el estado del individuo.

En algunas realizaciones, las dosificaciones terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. Se describen en la bibliografía métodos para determinar experimentalmente las dosificaciones terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación.

En algunas realizaciones de las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos administrados conjuntamente varían dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o el estado que está tratándose y así sucesivamente. Además, cuando se administra conjuntamente con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra opcionalmente o bien simultáneamente con el/los agente(s) biológicamente activo(s), o bien secuencialmente. En determinados casos, si se administra secuencialmente, el médico encargado decidirá la secuencia apropiada de compuesto terapéutico descrito en el presente documento en combinación con el agente terapéutico adicional.

Los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto terapéutico descrito en el presente documento) se administran opcionalmente en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se administran simultáneamente, los múltiples agente terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una única forma unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo sólo, o bien como una única píldora o como dos píldoras separadas). En determinados casos, uno de los agentes terapéuticos se administra opcionalmente en múltiples dosis. En otros casos, ambos se administran opcionalmente como múltiples dosis. Si no se administran simultáneamente, el tiempo entre las múltiples dosis es cualquier tiempo adecuado, por ejemplo desde más de cero semanas hasta menos de cuatro semanas. Además, las combinaciones, composiciones y formulaciones no han de limitarse al uso de sólo dos agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas (incluyendo dos o más compuestos descritos en el presente documento).

En determinadas realizaciones, un régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar el/los estado(s) para el/los que se busca alivio, se modifica según una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno, que padece el sujeto, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del sujeto. Por tanto, en diversas realizaciones, el régimen de dosificación empleado realmente varía y se desvía de los regímenes de dosificación expuestos en el presente documento.

En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación descrita en el presente documento se proporcionan en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas para administración sustancialmente simultánea. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación se administran secuencialmente, administrándose cualquier compuesto terapéuticos mediante un régimen que exige una administración en dos etapas. En algunas realizaciones, un régimen de administración de dos etapas exige la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada de los agentes activos separados. En determinadas realizaciones, el periodo de tiempo entre las múltiples etapas de administración varía, a modo de ejemplo, desde unos cuantos minutos hasta varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico.

45 Enfermedades

Se da a conocer en el presente documento una combinación tal como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad hepática. Los ejemplos de enfermedades hepáticas en las que una combinación tal como se describe en el presente documento puede ser útil incluyen parénquima hepático; un trastorno metabólico heredado del hígado; síndrome de Biler; un defecto primario de la síntesis de ácidos biliares (BA) tal como cerebrotendinoso, o xantomatosis; un defecto secundario tal como síndrome de Zellweger, hepatitis neonatal, fibrosis quística, manifestaciones en el hígado, ALGS (síndrome de Alagilles), PFIC (colestasis intrahepática familiar progresiva, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria (PBC), fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico, NAFLD/NASH, hipertensión portal, colestasis general tales como en ictericia debido a fármacos o durante el embarazo, colestasis intra y extrahepática tal como formas hereditarias de colestasis tales como PFIC1, colangitis esclerosante primaria, cálculos biliares y coledocolitiasis, tumor maligno que provoca obstrucción del árbol biliar, síntomas (picor, prurito) debido colestasis/ictericia, pancreatitis, enfermedad hepática autoinmunitaria crónica que conduce a colestasis progresiva, o prurito de enfermedad hepática colestásica; un trastorno hepático o un estado relacionado con el hígado, hígado graso, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso del embarazo, hepatitis inducida por fármaco, trastornos de sobrecarga de hierro, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma, hepatitis viral y problemas en relación con tumores y neoplasmas del hígado y del tracto biliar.

65 Uso médico y farmacéutico de la invención.

Se da a conocer en el presente documento una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto

inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante de ácidos biliares, en la que la formulación está diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon para su uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

5 También se da a conocer en el presente documento una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante de ácidos biliares, y al menos uno de los otros compuestos activos mencionados anteriormente y un aglutinante de ácidos biliares de la invención en la que la formulación está diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon para su uso en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

10 También se da a conocer en el presente documento una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante de ácidos biliares, en la que la formulación está diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon para su uso en la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de las indicaciones médicas mencionadas en el presente documento en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

15 También se da a conocer en el presente documento una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante de ácidos biliares, y al menos uno de los otros compuestos activos mencionados anteriormente y un aglutinante de ácidos biliares de la invención en la que la formulación está diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon para su uso en la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de las indicaciones médicas mencionadas en el presente documento en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

20 También se da a conocer en el presente documento una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante de ácidos biliares, en la que la formulación está diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon para su uso en la preparación de un producto farmacéutico para su uso en la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de las indicaciones médicas mencionadas en el presente documento en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

25 También se da a conocer en el presente documento una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante de ácidos biliares, y al menos uno de los otros compuestos activos mencionados anteriormente y un aglutinante de ácidos biliares de la invención en la que la formulación está diseñada para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon para su uso en la preparación de un producto farmacéutico para su uso en la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de las indicaciones médicas mencionadas en el presente documento en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. También se da a conocer en el presente documento una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares, para su uso en el tratamiento de cualquiera de los estados médicos mencionados en el presente documento.

30 También se da a conocer en el presente documento una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de los otros compuestos activos mencionados anteriormente en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un aglutinante de ácidos biliares, para su uso en el tratamiento de cualquiera de los estados médicos mencionados en el presente documento.

Formulaciones farmacéuticas

35 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables incluyendo, por ejemplo, excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para dar preparaciones que son adecuadas para uso farmacéutico. En determinadas realizaciones, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Se encuentra un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical dosage forms and Drug Delivery Systems, séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

40 Una composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento, tal como, por ejemplo, un compuesto de fórmula I y II y posiblemente también otros compuestos activos mencionados en el presente documento, con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/u otros excipientes. En determinados casos, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un individuo o célula. En determinadas realizaciones de la puesta en práctica del uso proporcionado en el presente documento, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos descritos en el presente

documento en una composición farmacéutica a un individuo que tiene una enfermedad, un trastorno o un estado que va a tratarse. En realizaciones específicas, el individuo es un ser humano. Tal como se comenta en el presente documento, los compuestos descritos en el presente documento o bien se utilizan individualmente o bien en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5 En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un individuo de cualquier manera, incluyendo una o más de vías de administración múltiples, tales como, a modo de ejemplo, vías de administración oral o bucal administración.

10 En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento como principio activo en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan como un N-óxido. En algunas situaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe como tautómero. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe en una forma no solvatada o solvatada, en el que las formas solvatadas comprenden cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol, y similares.

20 Según la invención, el inhibidor de IBAT de fórmula II y el aglutinante de ácidos biliares pueden administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. Según la invención, el inhibidor de IBAT y el aglutinante de ácidos biliares pueden formularse en formulaciones separadas liberando la formulación de inhibidor de IBAT el fármaco inmediatamente o de manera retardada en el yeyuno distal o el íleon proximal y liberando la formulación de aglutinante de ácidos biliares el fármaco en el colon.

25 Según la invención, el inhibidor de IBAT de fórmula II y el aglutinante de ácidos biliares pueden combinarse en una formulación con el aglutinante de ácidos biliares en el núcleo y formulada para su liberación en el colon y el inhibidor de IBAT en una capa externa formulada para su liberación inmediata o para su liberación retardada en el yeyuno distal o el íleon proximal.

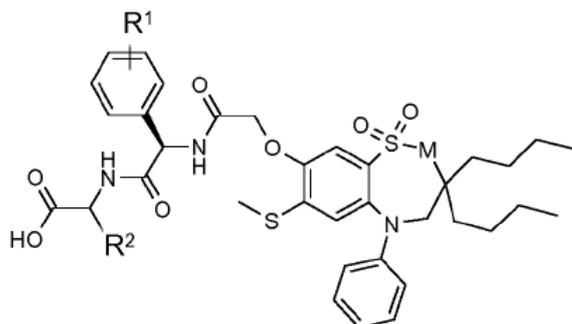
30 Según una realización se proporciona un régimen de dosificación novedoso administrando un inhibidor de IBAT de la invención una vez al día y un aglutinante de ácidos biliares una vez, dos veces o tres veces al día.

Según una realización el inhibidor de IBAT y el aglutinante de ácidos biliares se administran juntos una vez, dos veces o tres veces al día.

35 Según una realización el inhibidor de IBAT se administra en una formulación que lo libera en el intestino delgado.

Según una realización el aglutinante de ácidos biliares se administra en una formulación que lo libera en el colon.

40 Un aspecto de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula II y un aglutinante de ácidos biliares, en la que el aglutinante de ácidos biliares está en el núcleo y se formula para su liberación en el colon y en la que el inhibidor de IBAT está en una capa externa formulada para su liberación inmediata o para su liberación retardada en el yeyuno distal o el íleon proximal, para su uso en el tratamiento de una enfermedad hepática seleccionada del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria (PBC); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC); síndrome de Alagilles (ALGS); colangitis esclerosante primaria (PSC); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y prurito de enfermedad hepática colestásica; en la que el inhibidor de IBAT es un compuesto de fórmula II



II

50 en la que

M es -CH₂ o NH;

R¹ es H o OH; y

R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂-S-CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la presente invención es una formulación de combinación farmacéutica, que comprende

(i) un núcleo interno que comprende un aglutinante de ácidos biliares;

(ii) una capa de liberación en el colon sobre el núcleo;

(iii) una capa de inhibidor de IBAT sobre dicha capa de liberación en el colon; y

(iv) un recubrimiento protector externo-

En este aspecto de la invención, la capa de inhibidor de IBAT comprende el compuesto de fórmula II.

En el régimen de dosificación o las formulaciones mencionadas anteriormente, el aglutinante de ácidos puede ser colesvelam y el inhibidor de IBAT un compuesto con fórmula II o los 14 ejemplos más adelante.

Pueden construirse formas de dosificación con diferentes regímenes de liberación de diferentes modos, por ejemplo tal como se describe a continuación.

Liberación en el yeyuno distal o íleon y/o colon

En determinadas realizaciones, una forma de dosificación comprende una matriz (por ejemplo, una matriz que comprende hipermelosa) que permite la liberación controlada de un agente activo en el yeyuno distal, íleon proximal, íleon distal y/o el colon. En algunas realizaciones, una forma de dosificación comprende un polímero que es sensible al pH (por ejemplo, una matriz MMX.™ de Cosmo Pharmaceuticals) y permite la liberación controlada de un agente activo en el íleon y/o el colon. Los ejemplos de tales polímeros sensibles al pH adecuados para la liberación controlada incluyen polímeros poliacrílicos (por ejemplo, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, por ejemplo, polímeros Carbopol.R™) que comprenden grupos ácidos (por ejemplo, -COOH, -SO₃H) y se hinchan en el pH básico del intestino (por ejemplo, pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8). En algunas realizaciones, una forma de dosificación adecuada para la liberación controlada en el íleon distal comprende agente activo microparticulado (por ejemplo, agente activo micronizado). En algunas realizaciones, un núcleo de poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA) de degradación no enzimática es adecuado para la administración de un inhibidor de IBAT al íleon distal. En algunas realizaciones, una forma de dosificación que comprende un inhibidor de IBAT se recubre con un polímero entérico (por ejemplo, Eudragit.RTM. S-100 (número CAS: 25086 - 15 - 1), acetato-ftalato de celulosa, poli(ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico o similares) para la administración específica de sitio al íleon y/o el colon. En algunas realizaciones, sistemas activados de manera bacteriana son adecuados para administración dirigida al íleon.

Los ejemplos de sistemas activados por la microflora incluyen formas de dosificación que comprenden amilosa, pectina, galactomanano y/o azohidrogeles y/o conjugados de glicósidos (por ejemplo, conjugados de D-galactósido, beta-D-xilopiranosido o similares) del agente activo. Los ejemplos de enzimas de la microflora gastrointestinal incluyen glicosidasas bacterianas tales como, por ejemplo, D-galactosidasa, beta-D-glucosidasa, alfa-L-arabinofuranosidasa, beta-D-xilopiranosidasa o similares.

Un tiempo de retardo controlado puede desencadenarse por cambios de pH, diferencias en el potencial redox o cambios metabólicos lumbales en el tracto gastrointestinal tal como se describe en Aliment Pharmacol Ther 1997, 11 (suppl 3): 109-115. Un tiempo de retardo controlado de este tipo podría obtenerse por ejemplo mediante una disgregación programada de la formulación debido a erosión, disolución o en general mediante componentes presentes en la formulación que interaccionan con el entorno en el tracto gastrointestinal. Preferiblemente, la liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación podría desencadenarse por la variación de pH entre el yeyuno y el íleon.

Alternativamente, la liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación puede controlarse cronográficamente para obtener los límites de tiempo especificados anteriormente, tal como se describe por ejemplo en la solicitud de patente europea, publicación n.º EP-A-0384642.

Según otro aspecto de la invención, una formulación de liberación sostenida puede construirse mediante cualquier principio conocido, tal como matrices que se erosionan o no se erosionan, capas de recubrimiento de membrana o mediante difusión o liberación del fármaco impulsada de manera osmótica. Se describen técnicas adecuadas para la construcción de tales formulaciones por ejemplo en M. E. Aulton, Pharmaceuticals, The science of dosage form design. (1988).

En la presente invención se combina un compuesto inhibidor de IBAT con 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 del ileon. Un exceso de ácidos biliares en el contenido visceral puede provocar diarrea. Por tanto, la combinación dada a conocer en el presente documento también es útil en el tratamiento de un posible efecto secundario tal como diarrea en pacientes durante la terapia que comprende compuestos inhibidores de IBAT.

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

El aglutinante de ácidos biliares se administra en una forma de dosificación con liberación en el colon, es decir administración de la dosis activa de aglutinante de ácidos biliares en el colon. Un posible riesgo de recibir un exceso de ácidos biliares en el colon mediante tratamiento con un inhibidor de IBAT podría evitarse mediante la coadministración de un aglutinante de ácidos biliares con liberación en el colon. Por tanto, cualquier exceso de ácido biliar en el colon, con un posible riesgo de provocar diarrea, se unirá a una resina. La dosis del aglutinante de ácidos biliares podría mantenerse baja debido a un uso eficaz de la dosis mediante una liberación en el colon de este tipo. La administración en el colon del aglutinante de ácidos biliares puede obtenerse mediante una formulación que comprende un núcleo que contiene el aglutinante de ácidos biliares y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables, y un recubrimiento de dicho núcleo con una membrana de liberación adaptada para administración colónica. Se describen tecnologías para obtener una administración de este tipo de fármacos al colon por ejemplo en Drug development and Industrial Pharmacy 1997, 23: 893-913.

Se da a conocer en el presente documento una composición que comprende uno o más inhibidores de IBAT de la invención y colestiramina y/o colesevelam y/o colestipol.

Se da a conocer en el presente documento una composición que comprende uno o más de los compuestos del ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 y colestiramina y/o colesevelam y/o colestipol.

También se da a conocer en el presente documento una composición que comprende uno o más de los compuestos de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)-carbamoil]metil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (ejemplo 5) y colestiramina y/o colesevelam y/o colestipol.

También se da a conocer en el presente documento una composición que comprende uno o más de los compuestos de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiazepina (ejemplo 13), y colestiramina y/o colesevelam y/o colestipol.

También se da a conocer en el presente documento una composición que comprende uno o más de los compuestos de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoil]metil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (ejemplo 14) y colestiramina y/o colesevelam y/o colestipol.

Preparación de material de núcleo

El material de núcleo para las unidades, es decir los comprimidos o los gránulos individuales pueden constituirse según diferentes principios. El material de núcleo puede ser homogéneo o heterogéneo. El núcleo que contiene el principio activo puede estar formulado de manera diferente tal como comprimidos monolíticos, cápsulas, gránulos, microgránulos, otras partículas o cristales.

Con un material de núcleo homogéneo quiere decirse que es una distribución homogénea de sustancia activa por todo el material de núcleo.

Dependiendo de si el inhibidor de IBAT y el aglutinante de ácidos biliares se formulan por separado o combinados, las sustancias activas se mezclan opcionalmente con componentes adicionales para obtener propiedades de procesamiento y manipulación preferidas y una concentración adecuada de la sustancia activa en la mezcla final. Tales componentes pueden ser aglutinantes, tensioactivos, lubricantes, deslizantes, cargas, aditivos u otros componentes farmacéuticamente aceptables, solos o en mezclas.

Dicho material de núcleo puede producirse o bien mediante compresión directa de los componentes mezclados, o mediante granulación de los componentes seguido por compresión del material granulado.

En la compresión directa, los componentes se mezclan y se comprimen usando equipo de preparación de comprimidos convencional.

Para la granulación hay numerosas alternativas de procedimientos de granulación mencionados en la bibliografía, métodos en seco como compactación con rodillo (Chilsonator) y métodos en húmedo utilizando disoluciones de granulación con y sin la adición de aglutinantes. Una variante de los métodos en húmedo es preparar una granulación de pulverización en un lecho fluido.

5 Para los métodos de granulación en húmedo, pueden utilizarse o bien disolventes orgánicos, disoluciones acuosas o bien agua pura para preparar las disoluciones de granulación. Debido a las consideraciones ambientales se prefiere agua pura, si es posible debido a la composición de la mezcla.

10 También pueden prepararse partículas de núcleo homogéneas mediante técnicas tales como molienda en seco o en húmedo, molienda por congelación, micronización con chorro de aire, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, cristalización controlada, cristalización supercrítica, evaporación del disolvente de emulsión y extracción con disolvente de emulsión.

15 El material de núcleo también puede producirse mediante extrusión/esferonización, formación de bolas o compresión, utilizando diferentes equipos de procedimiento.

20 El tamaño de los materiales de núcleo formulados es aproximadamente de entre 2 y 20 mm, preferiblemente entre 3 y 15 mm para una preparación de comprimido, y entre 0,001 y 4 mm, preferiblemente entre 0,001 y 2 mm para una preparación de comprimido.

El material de núcleo fabricado puede estratificarse adicionalmente con componentes adicionales que comprenden la sustancia activa y/o que van a usarse para el procesamiento adicional.

25 Alternativamente, el material de núcleo puede ser heterogéneo con una zona interna, por ejemplo una simiente o esfera, que no contiene la sustancia activa. Una capa que comprende la sustancia activa, y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables, rodea esta simiente o esfera.

30 La simiente o esfera puede ser soluble o insoluble. Opcionalmente, la simiente o esfera (zona interna) puede estar recubierta con una capa inerte para preparar una superficie lisa antes de aplicar la capa que contiene sustancia activa sobre la simiente/esfera.

35 Las esferas/simientes insolubles pueden comprender diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, solos o en mezclas. Las simientes/esferas solubles en agua pueden comprender diferentes sales inorgánicas, azúcares y otros materiales, solos o en mezclas. El tamaño de las simientes puede variar entre aproximadamente 0,1 y 2 mm. Las simientes estratificadas con la matriz que contiene la sustancia activa se producen mediante estratificación de polvo o disolución/suspensión usando por ejemplo equipo de granulación o de recubrimiento/estratificación por pulverización.

40 Procedimientos para la aplicación de membranas de modificación de la liberación

45 Puede aplicarse una membrana de modificación de la liberación al material de núcleo, que es un comprimido monolítico, múltiples unidades o una cápsula de gelatina dura o blanda, mediante procedimientos de recubrimiento o estratificación en equipo adecuado tal como cubetas de recubrimiento, granuladores de recubrimiento o en un aparato de lecho fluidizado y/o disolventes orgánicos para procedimiento de recubrimiento. También pueden aplicarse principios de recubrimiento de polvo. Otra posibilidad es aplicar el recubrimiento mediante técnicas de microencapsulación tales como coacervación, emulsificación con eliminación posterior del disolvente mediante extracción o evaporación, gelificación ionotrópica o solidificación.

50 Tales membranas de modificación de la liberación pueden aplicarse sobre material de núcleo que comprende el inhibidor de IBAT para su administración al intestino delgado distal y opcionalmente también puede aplicarse al aglutinante de ácidos biliares para su administración al colon.

55 Aditivos farmacéuticos

60 Pueden obtenerse recubrimientos de modificación de la liberación mediante uno o más, por separado o en combinaciones compatibles de componentes farmacéuticamente aceptables, en cantidades cuidadosamente valoradas para alcanzar las propiedades de liberación previstas. Como capa de recubrimiento de liberación retardada, pueden aplicarse los siguientes polímeros sensibles al pH; por ejemplo copolímeros de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), acetato-trimelitato de celulosa, carboximetilcelulosa, laca u otro(s) polímero(s) de recubrimiento entérico adecuado(s). La capa de recubrimiento también puede estar compuesta por polímeros de formación de película que son sensibles a otros componentes de la luz distintos del pH, tales como degradación bacteriana o un componente que tiene una sensibilidad tal cuando se mezcla con otro polímero de formación de película. Ejemplos de tales componentes que proporcionan liberación retardada a las regiones previstas son; polímeros que comprenden enlace(s) azo, polisacáridos tales como pectina y sus sales, galactomananos, amilosa y

condroitina, polímeros de disulfuro y glicósidos.

El recubrimiento de liberación retardada o un recubrimiento adicional de la formulación puede contener otros polímeros de formación de película que no son sensibles a las condiciones de la luz por motivos técnicos o control cronográfico de la liberación del fármaco. Los materiales que van a usarse para tal fin incluyen azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros, usados solos o en mezclas.

También pueden incluirse en la capa de recubrimiento aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, polímeros adicionales por ejemplo poli(etilacrilat, metilmetacrilat), agentes antipegajosidad y antiespumantes. Otros compuestos pueden añadirse para aumentar el grosor de la película y para disminuir la difusión de jugos gástricos ácidos al material de núcleo.

Las capas de recubrimiento pueden contener también plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener propiedades mecánicas deseadas. Tales plastificantes son por ejemplo, pero sin restringirse a, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, monoésteres de glicerol, polisorbatos u otros plastificantes y mezclas de los mismos. La cantidad de plastificante se optimiza preferiblemente para cada fórmula, en relación con el/los polímero(s) seleccionado(s), plastificante(s) seleccionado(s) y la cantidad aplicada de dicho(s) polímero(s).

En la preparación de comprimidos, o bien como núcleos que contienen fármaco monolíticos para su recubrimiento posterior con una membrana de liberación modificada o bien como una matriz para múltiples unidades recubiertas, pueden ser necesarios componentes adicionales para obtener propiedades técnicas adecuadas tales como aglutinantes, disgregantes, agentes de carga, deslizantes, lubricantes y agentes de recubrimiento sin efectos sobre la liberación del fármaco tales como polímeros solubles en agua, agentes antipegajosidad, colorantes, pigmentos y ceras. Se describen componentes bien conocidos para tal uso por ejemplo en "Handbook of pharmaceutical excipients", 2ª edición, 1994, Pharmaceutical Press, Londres.

Preparación de formas de dosificación finales

Las unidades recubiertas pueden cargarse en cápsulas de gelatina duras o mezclarse con excipientes de comprimidos, tales como cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y otros aditivos farmacéuticamente aceptables, y comprimirse para dar comprimidos. El comprimido sometido a compresión se cubre opcionalmente con agentes de formación de película para obtener una superficie lisa del comprimido y potenciar además la estabilidad mecánica del comprimido durante el envasado y transporte. Un recubrimiento de comprimido de este tipo, que puede aplicarse sobre un comprimido de múltiples unidades o un comprimido convencional, puede comprender además aditivos como agentes antipegajosidad, colorantes y pigmentos u otros aditivos para mejorar el aspecto del comprimido.

Fármacos adecuados para las nuevas formulaciones son compuestos inhibidores de IBAT de fórmula II tal como se describen en los documentos comentados anteriormente.

Una combinación según la invención debe comprender preferiblemente la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto inhibidor de IBAT de fórmula II y un aglutinante de ácidos biliares. El inhibidor de IBAT podría formularse preferiblemente para su administración en el íleon y el aglutinante de ácidos biliares podría formularse preferiblemente para su liberación en el colon.

Dosificación

Una dosis unitaria adecuada variará con respecto al peso corporal del paciente, el estado y la gravedad de la enfermedad. La dosis variará también dependiendo de si va a usarse para la profilaxis o en el tratamiento de estados graves, así como la vía de administración. La dosis diaria puede administrarse como una única dosis o dividida en dos o más dosis unitarias. Una dosis diaria administrada por vía oral de un inhibidor de IBAT está preferiblemente dentro de 0,1 - 5.000 mg, por ejemplo 0,01-1000 mg, tal como 0,1-800 mg más preferible 1 - 500 mg por ejemplo 100 - 400 mg.

Una formulación farmacéutica según la presente invención con una administración dirigida al tracto gastrointestinal proporciona una exposición sistémica reducida, tal como puede medirse mediante el área bajo la curva de concentración en plasma de fármaco frente al tiempo (AUC), al tiempo que se mantiene o incluso se aumenta el efecto terapéutico, tal como se mide por ejemplo mediante la reducción del colesterol en suero.

Una terapia de combinación que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula II y un aglutinante de ácidos biliares comprende preferiblemente una dosis diaria baja del aglutinante de ácidos biliares, tal como menos de 5 g de una resina, y más preferiblemente menos de 4, 3, 2 o menos de 1 g. Intervalos adecuados pueden ser de 0,1-5 g, 0,5- 4 g, 1-3 g, 2-4 g, 2-3 g al día. Una forma de dosificación con liberación en el colon del aglutinante de ácidos biliares podría construirse mediante cualquiera de los principios descritos anteriormente para formulaciones de liberación

retardada.

5 Un comprimido puede consistir en un núcleo interno de 1-1000 mg, por ejemplo 200-800 mg, 50-400 mg, 10-200 mg o 20-80 mg de aglutinante de ácidos en una formulación de administración colónica y una lámina externa con 1-100 mg, 5-50 mg por ejemplo 1-20 mg de un inhibidor de IBAT.

La dosis diaria de inhibidor de IBAT y/o aglutinante de ácidos biliares puede administrarse como una única dosis o dividida en una, dos, tres o más dosis unitarias.

10 La dosificación tres veces al día con 400 mg de colesevelam en una formulación de liberación colónica proporcionará una unión adecuada de ácidos biliares en el colon ya que se espera que el volumen de la luz total sea de aproximadamente 100 ml, lo que está de acuerdo con un volumen de cálculo farmacocinético aceptado de 250 a 300 ml para el intestino delgado. La dosis total recomendada diaria de colesevelam para bloquear la absorción de ácidos biliares en el intestino total de seres humanos es de 3750 mg/día.

15 La dosis predicha para tratar el estreñimiento con el ejemplo 14 es de 10 mg/día, cuando el objetivo es una eficacia completa en la disminución de los ácidos biliares en el cuerpo humano, se predice que una dosis total de 20 mg/día es adecuada, lo que inducirá efectos secundarios colónicos según la tabla 2. El comprimido consistirá en un núcleo interno de 400 mg de colesevelam en una formulación de administración colónica y una lámina externa con 7 mg del ejemplo 14 o 0,7 mg de los ejemplos 5, 8 ó 13 en una forma de liberación inmediata.

20 Se da a conocer en el presente documento un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares.

25 También se da a conocer en el presente documento un kit que comprende un compuesto inhibidor de IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante de ácidos biliares en la misma formulación farmacéutica o una separada y posiblemente también instrucciones para su uso.

Los siguientes ejemplos contemplados pretenden ilustrar la invención.

30 La expresión "que comprende" tal como se usa en el presente documento debe entenderse que incluye, pero no se limita a, los artículos establecidos.

35 Ejemplo 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 696,89. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 2 del documento WO3022286.

40 Ejemplo 2

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-h α -[N'-(S)-1-carboxietil]-carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, Mw. 709,92. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 2 del documento WO03106482.

45 Ejemplo 3

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)-carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 724,94. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 6 del documento WO3022286.

50 Ejemplo 4

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 757,01. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 7 del documento WO3022286.

55 Ejemplo 5

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)-carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 740,94. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 29 del documento WO3022286.

60 Ejemplo 6

65

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(R)-1-carboxi-2-metiltio-etil]carbamoil}-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 773,00. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 30 del documento WO3022286.

5 Ejemplo 7

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 738,97. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 15 del documento WO3022286.

10

Ejemplo 8

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 756,94. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 26 del documento WO3022286.

15

Ejemplo 9

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(S)-1-carboxibutil]-carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 754,97. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 28 del documento WO3022286.

20

Ejemplo 10

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(S)-1-carboxietil]-carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 710,91. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 5 del documento WO3022286.

25

Ejemplo 11

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(S)-1-carboxipropil]-carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina, Mw. 739,95. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 1 del documento WO3022286.

30

35 Ejemplo 12

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(S)-1-carboxietil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 726,91. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 11 del documento WO3022286.

40

Ejemplo 13

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina, Mw. 754,97. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 27 del documento WO3022286.

45

Ejemplo 14

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(carboximetil)-carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina, Mw. 695,90. Se preparó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 43 del documento WO0250051.

50

Ejemplo 15: Efecto farmacéutico, efecto inhibidor medio (%)

55 Se determinó la CI50 media (nM) de CI50 de inhibidor de SPA radiométrico, la captación de ácido glicólico en HEK humanas, el transportador de ácidos biliares del ileon SPA 13203 IBAT HUM y la captación en HEK Hu de ISBT para los compuestos de los ejemplos 1-14.

Sistema de prueba

60

Animales

Especie ratón; variedad ApoE knock out; subvariedad C57BL/6; sexo femenino; n.º total de animales 70; intervalo de peso corporal de 20 g a 22 g; proveedor Møllegaard's Breeding (Skensved, Dinamarca); método de identificación tarjetas de ID (código de barras).

65

5 Acimatación: Al menos una semana en la sección de laboratorio; recursos animales en AstraZeneca; condiciones de alojamiento: se mantienen cinco por cinco en jaulas (Makrolon III, 7 dm²) en una sala con temperatura regulada (22°C), humedad relativa (del 40% al 60%) y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Dieta: libre acceso a gránulos R3 (Lactamin, Vadstena, Suecia) durante el alojamiento y el periodo experimental. Agua: libre acceso a agua corriente durante el alojamiento y el periodo experimental.

Lecho: lecho granular de madera de álamo (Tapvei, Finlandia).

10 Procedimientos experimentales

Se les administró a los animales por vía oral vehículo (n=3) o el compuesto del ejemplo 14 (0,156 (n=3), 0,625 (n=3) o 2,5 mmol/kg (n=3)) a la 13:00 en punto en el día experimental. Treinta minutos más tarde, se administró a cada ratón una cantidad traza de ⁷⁵SeHCAT (ácido ⁷⁵Se-homo-tauro-cólico) (0,1 mCi por 0,1 ml por ratón) por vía oral. 15 Veinticuatro horas tras la administración de ⁷⁵SeHCAT, se sacrificaron los animales mediante inhalación de CO₂. En el sacrificio, se extirparon la vesícula biliar y los intestinos completos, y se recogieron las heces durante el periodo de 24 horas tras la administración de ⁷⁵SeHCAT para cada ratón. Se contaron por separado las radioactividades gamma de ⁷⁵SeHCAT en las heces y en la vesícula biliar-intestino mediante un contador gamma 1282 CompuGamma CS (Wallac oy, Turku, Finlandia). Se controlaron la estabilidad así como la cantidad del ⁷⁵SeHCAT 20 administrado a cada ratón, con una alícuota de ⁷⁵SeHCAT adicional siguiendo el mismo procedimiento experimental que las otras muestras sometidas a prueba en el estudio.

Análisis de datos

25 La suma de los recuentos gamma de tanto las heces como la vesícula biliar-intestino se consideró como el ⁷⁵SeHCAT recuperado total, que era en promedio alrededor del 85% del ⁷⁵SeHCAT total administrado a cada ratón. De la radioactividad recuperada de ⁷⁵SeHCAT, el porcentaje del ⁷⁵SeHCAT detectado en las heces se consideró como la excreción fecal mientras que en la vesícula biliar-intestino se consideró como la retención corporal. Se 30 calculó el efecto inhibitor del compuesto del ejemplo 14 sobre la absorción intestinal de ⁷⁵SeHCAT tras la excreción fecal y la retención corporal de ⁷⁵SeHCAT, y se estimó la DE50 del compuesto siguiendo la curva de dosis-efecto.

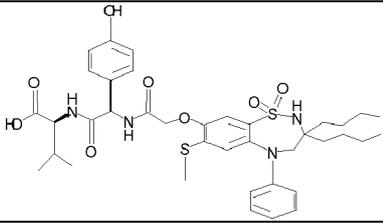
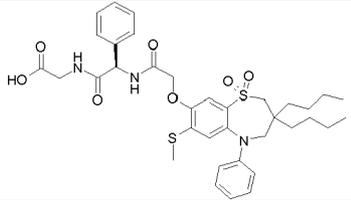
Resultados

35 Se determinó el efecto inhibitor de IBAT medio (%) a una dosis (mmol/kg): 0,156 para los compuestos de los ejemplos 1-14 y se notifica en la tabla 1

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	% de inhibición, 0,156 μmol/kg	CI50 media, nM
1.		43	0,45
2.		55	0,39
3.		63	0,18

4.		63	0,35
5.		74	0,16
6.		59	-
7.		66	0,36
8.		46	0,11
9.		67	-
10.		68	0,2
11.		63	0,15
12.		63	0,3

13.		68	0,13
14.		28	1,2

Ejemplo 16

- 5 Se realizó un estudio de fase IIb, de doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico, de búsqueda de la dosis, eficacia y seguridad de un intervalo de dosis del compuesto del ejemplo 14 en aproximadamente 200 pacientes con estreñimiento idiopático crónico, en el que se trataron los pacientes durante 56 días. Los pacientes eran hombres o mujeres no embarazadas ≥ 20 años de edad y ≤ 80 años de edad, que tenían un índice de masa corporal (IMC) $\geq 18,5$ pero < 35 .
- 10 Todos los pacientes con acontecimientos adversos de tipo diarrea y dolor abdominal relacionados con el tratamiento con el compuesto del ejemplo 14 se presentan en la tabla 2.

Dosis		Placebo	5 mg	10 mg	15 mg
Diarrea	Número de pacientes, (% de la población)	2 (4,3)	4 (8,3)	5 (10,6)	8 (16,7)
Dolor abdominal	Número de pacientes, (% de la población)	0 (0,0)	5 (10,4)	5 (10,6)	13 (27,1)

- 15 Pacientes contradictorios que recibieron también administración colónica de 400 mg 3 veces a día de "colesevelam" mostraron poco aumento en los efectos secundarios dependientes de ácidos biliares generados a partir del colon.
- Por tanto, resultó que el compuesto del ejemplo 14 en combinación con el aglutinante de ácidos biliares "colesevelam" bloqueaba eficazmente los efectos secundarios de ácidos biliares generados a partir del colon.

20 Ejemplo 17

Se prepara una formulación para la liberación retardada del inhibidor de IBAT que tiene la siguiente composición:

Sustancia	cantidad/cápsula (mg)
Compuesto inhibidor de IBAT	
Ejemplo 14	10
Esferas no granuladas	500
Etilcelulosa	2
Hidroxipropilmetilcelulosa	10
Eudragit L100-55 (n.º CAS 25212-88-8)	25
Citrato de trietilo	2,4

- 25 El fármaco activo se disuelve junto con etilcelulosa e hidroxipropilo celulosa en etanol al 99 %.
- Entonces se pulveriza la mezcla sobre las esferas no granuladas en un aparato de lecho fluidizado. Después de eso, se secan los gránulos y se airean para eliminar el etanol residual. Entonces se pulveriza la dispersión de Eudragit L100-55 con adición de citrato de trietilo sobre las perlas de fármaco en un aparato de lecho fluidizado.
- 30 Posteriormente, se cargan las perlas recubiertas en cápsulas de gelatina duras tras secar y tamizar.

Ejemplo 18

Se prepara una formulación para liberación retardada del inhibidor de IBAT que tiene la siguiente composición:

Componente	cantidad/comprimido (mg)
Compuesto inhibidor de IBAT	
Ejemplo 14	10
Dióxido de silicio	200
Povidona K-25	20
Eudragit FS30D (n.º CAS 26936-24-3)	30
Celulosa microcristalina	250
Estearilfumarato de sodio	5

5 Se suspende el fármaco activo en agua y se pulveriza sobre núcleos de dióxido de silicio de un tamaño predefinido en un aparato de lecho fluidizado. Se secan los gránulos de fármaco en un horno a 40°C durante 24 h. Después de eso, se aplica una capa de povidona K-25 sobre las perlas a partir de una disolución etanólica en un aparato de lecho fluidizado. Se aplica después de eso un recubrimiento final de dispersión de Eudragit FS30D en un lecho fluidizado. Las perlas recubiertas se mezclan con celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio en una mezcladora y posteriormente se comprimen para dar comprimidos.

10 Ejemplo 19

Se prepara un comprimido de combinación que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se describió anteriormente, y colesevelam, que tiene una liberación inmediata del inhibidor de IBAT y liberación en el colon del aglutinante de ácidos biliares.

15

Componente	cantidad/comprimido (mg)
<i>Núcleo</i>	
Clorhidrato de colesevelam	400
Celulosa microcristalina	150
Hidroxipropilmetilcelulosa	50
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5
<i>Capa de liberación en el colon</i>	
Eudragit FS30D	60
PlasACRYL T20 (n.º CAS 123-94-4)	6
<i>Capa de inhibidor de IBAT</i>	
Inhibidor de IBAT del ejemplo 14	7
Hidroxipropilmetilcelulosa	12
Croscarmelosa sódica	6
<i>Recubrimiento protector</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	12
Polietilenglicol	2

20 Se mezclan clorhidrato de colesevelam, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal y se granulan con hidroxipropilmetilcelulosa disuelta en agua. Se secan los gránulos y se mezclan con estearato de magnesio y se comprimen para dar comprimidos. Se agitan la dispersión de EUDRAGIT FS30D y agua en el PlasACRYL T20 y se pulverizan sobre los comprimidos de núcleo usando una máquina de recubrimiento adecuada. Se prepara la suspensión de recubrimiento de inhibidor de IBAT mezclando el inhibidor de IBAT, hidroxipropilmetilcelulosa y croscarmelosa sódica en agua y se pulveriza sobre los núcleos de comprimido con la capa de liberación en el colon usando una máquina de recubrimiento adecuada. Finalmente se pulveriza la disolución de recubrimiento protector de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol sobre los comprimidos usando una máquina de recubrimiento adecuada.

25

Ejemplo 20

30 Se prepara un comprimido de liberación en el colon de colesevelam que tiene la siguiente composición:

30

Componente	cantidad/comprimido (mg)
<i>Núcleo</i>	
Clorhidrato de colesevelam	400
Celulosa microcristalina	150
Hidroxipropilmetilcelulosa	50
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5
<i>Capa de liberación en el colon</i>	
Amilosa 30	
Eudragit S100	60
Citrato de trietilo	6

5 Se mezclan clorhidrato de colesevelam, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal y se granulan con hidroxipropilmetilcelulosa disuelta en agua. Se secan los gránulos y se mezclan con estearato de magnesio y se comprimen para dar comprimidos. Se disuelven amilosa, Eudragit 100, citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo en disolventes adecuados y se pulverizan sobre los núcleos de comprimido usando una máquina de recubrimiento adecuada.

Ejemplo 21

10 Este estudio se realiza en 4 perros beagle macho (peso de aproximadamente 10 kg). Se les ofrece una dieta disponible comercialmente, Teklad 2021 de Harlan Teklad-Europe, Blackthorn, Inglaterra, en porciones de 175 g por animal dos veces al día con una cantidad igual de agua añadida.

15 Se entrenan los animales en los procedimientos usando una dieta disponible comercialmente, GLP-Diet de Dechra Veterinary Products, Dinamarca, como recompensa. La cantidad usada por animal es mínima y no se registra.

En los días de dosificación (días 1 y 4) se les ofrecen a los animales 50 g de dieta GLP durante el procedimiento de dosificación rectal y la comida restante (125 g) se administró 1 hora tras el procedimiento de dosificación rectal.

20 Se administra la sustancia del ejemplo 5 (30 mg/kg, suspensión de 5 ml/kg en propilenglicol al 20% v/v en agua purificada) mediante dosificación oral según los datos de peso corporal más recientes. Todos los grupos reciben la sustancia del ejemplo 5 por vía oral en combinación con administración rectal de colestiramina o placebo.

25 Se usan administración rectal de colestiramina (total 1,2-2,2 g, 12 ml de suspensión en agua) y una formulación de placebo (gel de exploración) con el fin de cumplir con la vía de administración humana prevista. Se administran colestiramina y placebo mediante cateterización rectal usando un tubo de plástico flexible de 40 cm ("tubo de alimentación" de Unomedical) con el fin de aplicar las sustancias de prueba a la parte proximal del colon. El tratamiento se realiza en el día 1 y el día 4

30 Tras cada ocasión de dosificación, se monitorizan todos los animales durante un periodo de 6 horas. Se cuenta el número de defecaciones. Se evalúa la consistencia de las heces usando la escala de forma de las deposiciones de Bristol (escala de siete grados; el más bajo 1, fragmentos duros separados, como nueces (difíciles de evacuar); el más alto 7, trozos acuosos, no sólidos, completamente líquidos). Se puntúa la cantidad de heces evacuadas para cada acontecimiento de defecación según el siguiente sistema de clasificación: 1-mínima, 2-ligera, 3-moderada, 4-
35 marcada.

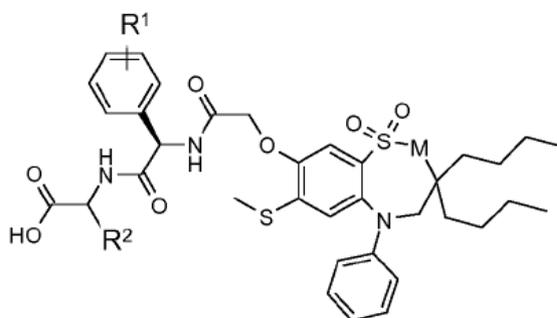
Se analizan los datos de puntuación con la prueba de la t. Se detectan diferencias entre grupos significativas, la posterior identificación de los grupos se lleva a cabo con prueba de la t unilateral. Para todas las pruebas, el nivel de significación se define como $p < 0,05$.

40 Los grupos de placebo y colestiramina proporcionan un valor medio de la escala de forma de las deposiciones de Bristol (BSS) de $6,7 \pm 0,3$, $5,3 \pm 0,6$, (media \pm EEM), respectivamente. Esta diferencia es estadísticamente significativa en el nivel de significación $p \leq 0,05$. El grupo de placebo tiene heces acuosas, tal como se esperaba el grupo de colestiramina tiene heces más sólidas.

45 El grupo de placebo y colestiramina evacúan la siguiente cantidad de heces según la escala anterior para cada acontecimiento de defecación y proporcionan un valor medio de $3,5 \pm 0,6$, $2,3 \pm 0,8$, (media \pm EEM), respectivamente. Esta diferencia no es estadísticamente significativa en el nivel de significación $p \leq 0,05$. El grupo tratado con placebo evacúa más cantidad de heces en comparación con el grupo de colestiramina, incluso si no es significativo. Ambos parámetros BSS y "cantidad evacuada de heces" indican que el grupo de colestiramina tiene concentraciones libres inferiores de ácidos biliares dentro del colon en comparación con el grupo de placebo. Puesto que los ácidos biliares en el colon tienen un efecto laxante, este experimento confirma que una liberación en el colon de aglutinantes de ácidos biliares funciona según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Combinación que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula II



Fórmula II

en la que

M es -CH₂ o NH;

R¹ es H u OH; y

R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂-S-CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

y un aglutinante de ácidos biliares, para administración simultánea, secuencial o separada, en la que el aglutinante de ácidos biliares se formula para su liberación en el colon, para su uso en el tratamiento de una enfermedad hepática seleccionada del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria (PBC); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC); síndrome de Alagilles (ALGS); colangitis esclerosante primaria (PSC); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y prurito de enfermedad hepática colestásica.

2. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad hepática es cirrosis biliar primaria (PBC).
3. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad hepática es colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC).
4. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad hepática es síndrome de Alagilles (ALGS).
5. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad hepática es colangitis esclerosante primaria (PSC).
6. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad hepática es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).
7. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad hepática es prurito de enfermedad hepática colestásica.
8. Combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la combinación está diseñada para administrar el inhibidor de IBAT en el intestino delgado y el aglutinante de ácidos biliares en el colon.
9. Combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

10 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

15 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)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*-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

20 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)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*'-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina,

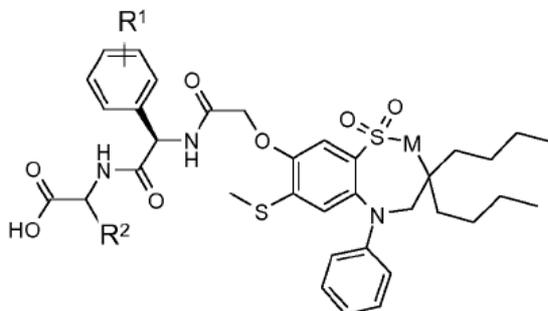
35 o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

10. Combinación para su uso según la reivindicación 9, en la que el compuesto de fórmula (II) es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. Combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el aglutinante de ácidos biliares es colestiramina, colestipol o colesevelam.

12. Formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula II

45



Fórmula II

50 en la que

M es -CH₂ o NH;

R¹ es H o OH; y

R^2 es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂-S-CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 y un aglutinante de ácidos biliares,
 en la que el aglutinante de ácidos biliares está en el núcleo y se formula para su liberación en el colon y en la que el inhibidor de IBAT está en una capa externa formulado para liberación inmediata o formulación retrasada en el yeyuno distal o el íleon proximal, para su uso en el tratamiento de una enfermedad hepática seleccionada del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria (PBC); colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC); síndrome de Alagilles (ALGS); colangitis esclerosante primaria (PSC); esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y prurito de enfermedad hepática colestásica.

- 15 13. Formulación para su uso según la reivindicación 12, que comprende
- (i) un núcleo interno que comprende un aglutinante de ácidos biliares;
- (ii) una capa de liberación en el colon sobre el núcleo;
- (iii) una capa de inhibidor de IBAT sobre dicha capa de liberación en el colon; y
- (iv) un recubrimiento protector externo.
- 25 14. Formulación para su uso según la reivindicación 12 ó 13, en la que la capa de inhibidor de IBAT comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

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

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N'-(S)-1-carboxietil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-(R)-1-carboxi-2-metiltio-etil]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-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]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-(S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil]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-(S)-1-carboxibutil]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-(S)-1-carboxietil]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'-(S)-1-carboxipropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-(S)-1-carboxietil]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-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

15. Formulación para su uso según la reivindicación 14, en la que la capa de inhibidor de IBAT comprende el compuesto
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable de la misma.

16. Formulación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que el aglutinante de ácidos biliares es colestiramina, colestipol o colesevelam.