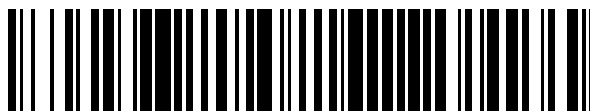


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 027**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/554** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 15193953 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 3023102**

54 Título: **Inhibidores de ibat para el tratamiento de enfermedades hepáticas**

30 Prioridad:

**08.11.2010 US 410957 P**

**08.11.2010 SE 1051165**

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

**23.10.2018**

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, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 687 027 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ibat para el tratamiento de enfermedades hepáticas

5

Antecedentes de la invención

El transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) es el mecanismo principal para la reabsorción de ácidos biliares del tracto gastrointestinal. El bloqueo parcial o total de ese mecanismo da como resultado la disminución de la concentración de ácidos biliares en la pared del intestino delgado, vena porta, parénquima hepático, árbol biliar intrahepático, árbol biliar extrahepático, incluyendo la vesícula biliar.

10

Las enfermedades que se benefician del bloqueo parcial o total del mecanismo IBAT pueden ser aquellas que o bien tienen un defecto fisiopatológico primario, o que causan o producen síntomas por la alta concentración de ácidos biliares en el suero sanguíneo y en los órganos anteriores. El documento WO 2008/058630 describe el efecto del transporte ileal de ácido biliares (IBAT) en el tratamiento de enfermedades hepáticas relacionadas con trastornos por obesidad.

15

El documento WO 2004/089350 da a conocer el uso de inhibidores de IBAT en el tratamiento de constipación.

20

El documento EP 1535913 da a conocer el uso de derivados de 1,4-benzotiazepina como inhibidores de IBAT en el tratamiento de hiperlipidemia, colestasis causada por hepatopatía, obesidad, esteatosis hepática y esteatohepatitis.

Los documentos WO 03/106482 y WO 03/022286 describen ciertos derivados de 1,5-benzotiazepina y 1,2,5-benzotiadiazepina como inhibidores de IBAT, que son útiles en el tratamiento de hiperlipidemia.

25

Angulo (Curr. Gastroenterol. Rep. 2002, vol. 4, pp. 37-44) describe el uso de ácido ursodesoxicólico en pacientes con enfermedad hepática.

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) ha publicado su plan asistencial para el abordaje de enfermedades hepáticas colestáticas en J. Hepatol. 2009, vol. 51, pp. 237-267.

30

Sumario de la invención

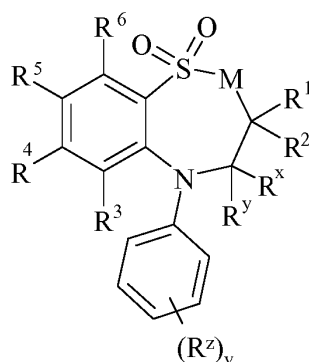
La presente invención se refiere a inhibidores específicos de IBAT según se definen en las reivindicaciones adjuntas para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

35

Descripción detallada de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Se describen en el presente documento compuestos inhibidores de IBAT de fórmula (I):

40



(I)

en la que:

45

**M** es CH<sub>2</sub>, NH

Uno de **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> se seleccionan de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y el otro se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>;

**R**<sub>x</sub> y **R**<sub>y</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alquilo C<sub>1-6</sub> S(O)<sub>a</sub>

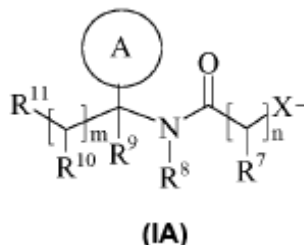
50

en la que a es de 0 a 2

**R<sub>z</sub>** se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, , alcanoililo C<sub>1-6</sub>, alcanoiloxilo C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alcanoil C<sub>1-6</sub> amino, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que a es de 0 a 2, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo y *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo;

5 **v** es 0-5;

uno de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** es un grupo de fórmula **(IA)**:



10 **R<sup>3</sup>** y **R<sup>6</sup>** y el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alcanoililo C<sub>1-4</sub>, alcanoiloxilo C<sub>1-4</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino, alcanoil C<sub>1-4</sub> amino, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, alquil C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que a es de 0 a 2, alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo y *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo; en la que **R<sup>3</sup>** y **R<sup>6</sup>** y el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>16</sup>**;

15 **X** es -O-, -N(Ra)-, -S(O)<sub>b</sub>- o -CH(Ra)-; en la que Ra es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y b es 0-2;

**El anillo A** es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>17</sup>**;

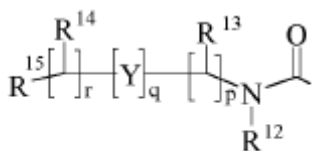
20 **R<sup>7</sup>** es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carbociclilo o heterociclilo; en la que **R<sup>7</sup>** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>18</sup>**;

**R<sup>8</sup>** es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>9</sup>** es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>10</sup>** es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carbociclilo o heterociclilo; en la que **R<sup>10</sup>** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>19</sup>**;

25 **R<sup>11</sup>** es carboxilo, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(ORc)(ORd), -P(O)(OH)(ORc), -P(O)(OH)(Rd) o -P(O)(ORc)(Rd) en la que R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>; o **R<sup>11</sup>** es un grupo de fórmula **(IB)** o **(IC)**:



**(IB)**



**(IC)**

30 en la que:

**Y** es -N(Rn)-, -N(Rn)C(O)-, -N(Rn)C(O)(CRsRt)vN(Rn)C(O)-, -O-, y -S(O)<sub>a</sub>-; en la que a es 0-2, v es 1-2, R<sub>s</sub> y R<sub>t</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente por **R<sup>26</sup>** y R<sub>n</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 **R<sup>12</sup>** es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

**R<sup>13</sup>** y **R<sup>14</sup>** se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carbociclilo o heterociclilo; y cuando q es 0, **R<sup>13</sup>** y **R<sup>14</sup>** pueden seleccionarse adicionalmente de hidroxilo en la que **R<sup>13</sup>** y **R<sup>14</sup>** pueden estar sustituidos opcionalmente independientemente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>20</sup>**;

40 **R<sup>15</sup>** es carboxilo, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(ORe)(ORf), -P(O)(OH)(ORe), -P(O)(OH)(Re) o -P(O)(ORe)(Rf) en la que Re y Rf se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>;

**p** es 1-3; en la que los valores de **R<sup>13</sup>** pueden ser los mismos o diferentes;

**q** es 0-1;

**r** es 0-3; en la que los valores de **R<sup>14</sup>** pueden ser los mismos o diferentes;

**m** es 0-2; en la que los valores de **R<sup>10</sup>** pueden ser los mismos o diferentes;

45 **n** es 1-3; en la que los valores de **R<sup>7</sup>** pueden ser los mismos o diferentes;

**El anillo B** es un heterociclilo unido a un nitrógeno sustituido en el carbono por un grupo seleccionado de **R<sup>23</sup>**, y sustituido adicionalmente opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>24</sup>**; y en la que si dicho heterociclilo unido a un nitrógeno contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente por un grupo seleccionado de **R<sup>25</sup>**.

50 **R<sup>16</sup>**, **R<sup>17</sup>** y **R<sup>18</sup>** se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alcanoililo C<sub>1-4</sub>, alcanoiloxilo C<sub>1-4</sub>, *N*-(alquil

C<sub>1-4</sub>)amino, *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino, alcanoil C<sub>1-4</sub> amino, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, alquil C<sub>1-4</sub> S(O)a en la que a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo y *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo; en la que R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> pueden estar sustituidos opcionalmente independientemente en el carbono por uno o más R<sup>21</sup>;

5 R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>26</sup> se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenoilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alcanoil C<sub>1-4</sub>, alcanoilxilo C<sub>1-4</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino, alcanoil C<sub>1-4</sub> amino, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, alquil C<sub>1-4</sub> S(O)a en la que a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, benciloxycarbonilamino, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, -P(O)(ORa)(ORb), -P(O)(OH)(ORa), -P(O)(OH)(Ra) o -P(O)(ORa)(Rb), en la que Ra y Rb se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>26</sup> pueden estar sustituidos opcionalmente independientemente en el carbono por uno o más R<sup>22</sup>;

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

15 R<sup>23</sup> es carboxilo, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(ORg)(ORh), -P(O)(OH)(ORg), -P(O)(OH)(Rg) o -P(O)(ORg)(Rh) en la que Rg y Rh se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 R<sup>25</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcanoil C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad hepática.

25 Los compuestos usados según la invención mejoran los análisis hepáticos (amino transferasas en suero sanguíneo) e histología hepática y reduce significativamente el contenido en hidroxiprolina y el número de neutrófilos infiltrantes y hepatocitos proliferantes y colangiocitos.

30 En la bibliografía los inhibidores de IBAT se nombran con nombres diferentes. Se entenderá que cuando se nombran los inhibidores de IBAT en el presente documento, este término abarca también compuestos conocidos en la bibliografía como: i) inhibidores de transportador ileal de ácidos biliares codependientes de sodio apical (ASBT); ii) inhibidores de transportador de ácidos biliares (BAT); iii) inhibidores del sistema de contranporte de ácidos biliares /sodio; iv) inhibidores del cotransporte de ácidos biliares – sodio apicales; v) inhibidores de transporte ileal de ácidos biliares dependientes de sodio; vi) inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares (BARI's); y vii) inhibidores de transportador de ácidos biliares y sodio (SBAT); en donde actúan por inhibición de IBAT.

35 En esta especificación el término "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal y ramificada pero las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena lineal. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C1-3, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como 'propil' son específicos solamente de la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individual tales como 'isopropil' son específicos solamente de la versión de cadena ramificada. Se aplica una regla similar a otros radicales, por ejemplo "fenilalquilo C<sub>1-6</sub>" podría incluir fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

45 Cuando se eligen los sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos se entiende que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o se eligen los sustituyentes de dos o más de los grupos especificados.

50 "Heteroarilo" es un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3 - 12 átomos de los que al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede ser, a menos que se especifique lo contrario, carbono o nitrógeno unido. 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 que al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede ser, a menos que se especifique lo contrario, carbono o nitrógeno unido. En otro caso, "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 que al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede ser, a menos que se especifique lo contrario, carbono o nitrógeno unido. 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.

60 "Ariilo" es un anillo de carbono mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3 - 12 átomos.

Preferiblemente "arilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados para "arilo" incluyen fenilo o naftilo. Particularmente "arilo" es fenilo.

65 Un "heterociclilo" es un anillo de mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3 - 12 átomos de los que al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede ser, a menos que se especifique lo contrario, carbono o nitrógeno unido, en la que un grupo -CH<sub>2</sub>- puede opcionalmente sustituirse por un

-C(O)- o un átomo de azufre de un anillo que puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Preferiblemente un "heterociclilo" es un anillo de mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los que al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede ser, a menos que se especifique lo contrario, carbono o nitrógeno unido, en la que un grupo -CH<sub>2</sub>- puede opcionalmente sustituirse por un -C(O)- o un átomo de azufre de un anillo que puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Ejemplos y valores adecuados del término "heterociclilo" son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioximidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinil), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo [2,2,1] heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, benzotienilo, tetrahidropirano, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropirano, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo y 1-isoquinolonilo.

Un "carbociclilo" es un anillo de mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3 - 12 átomos; en la que un grupo -CH<sub>2</sub>- puede opcionalmente sustituirse por un -C(O)-. Preferiblemente "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Particularmente "carbociclilo" es ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo o 1-oxoindanilo.

UN ejemplo de "alcanoiloxilo C<sub>1-6</sub>" y "alcanoilxilo C<sub>1-4</sub>" es acetoxi. Ejemplos de "alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>" y "alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Ejemplos de "alcoxilo C<sub>1-6</sub>" y "alcoxilo C<sub>1-4</sub>" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "alcanoil C<sub>1-6</sub> amino" y "alcanoil C<sub>1-4</sub> amino" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de "alquilo C<sub>1-6</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que a es de 0 a 2" y "alquil C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que a es de 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "alcanoilo C<sub>1-6</sub>" y "alcanoilo C<sub>1-4</sub>" incluyen alcanoilo C<sub>1-4</sub>, propionilo y acetilo. Ejemplos de "*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino" y "*N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "*N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino" y "*N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino" incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de "alqueno C<sub>2-6</sub>" y "alqueno C<sub>2-4</sub>" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de "alquino C<sub>2-6</sub>" y "alquino C<sub>2-4</sub>" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo" y "*N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo" son *N*-(C1-3alquil)sulfamoilo, *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo" y "*N*-4alquil)<sub>2</sub>sulfamoilo" son *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo" y "*N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo" son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "*N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo" y "*N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo" son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "alcoxicarbonilamino C<sub>1-6</sub>" son etoxicarbonilamino y *t*-butoxicarbonilamino. Ejemplos de "*N'*-(alquil C<sub>1-6</sub>)ureido" son *N'*-metilureido y *N'*-etilureido. Ejemplos de "*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)ureido" son *N*-metilureido y *N*-etilureido. Ejemplos de "*N',N'*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>ureido" son *N',N'*-dimetilureido y *N*-metil-*N'*-etilureido. Ejemplos de "*N'*-(alquil C<sub>1-6</sub>)-*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)ureido" son *N*-metil-*N'*-metilureido y *N*-propil-*N'*-metilureido. Ejemplos de "*N',N'*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-*N'*-(alquil C<sub>1-6</sub>)ureido" son *N',N'*-dimetil-*N'*-metilureido y *N'*-metil-*N'*-etil-*N'*-propilureido.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto que es suficientemente básica, 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.

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

Se entenderá también que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas de solvato o de no solvato, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se entenderá que la fórmula (I) abarca todas esas formas solvato que poseen actividad inhibidora de IBAT.

Los valores preferidos de **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>6</sup>** son como sigue. Pueden usarse tales valores cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o a continuación en el presente documento.

Preferiblemente **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>.  
 Más preferiblemente **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** se seleccionan independientemente de etilo o butilo.  
 Más preferiblemente **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** se seleccionan independientemente de etilo, propilo o butilo.  
 En un caso, particularmente **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** son ambos butilo.  
 En un caso adicional, particularmente **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** son ambos propilo.  
 En otro caso, particularmente uno de **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** es etilo y el otro es butilo.

Preferiblemente **R<sub>x</sub>** y **R<sub>y</sub>** se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Más preferiblemente **R<sub>x</sub>** y **R<sub>y</sub>** son ambos hidrógeno.

Preferiblemente **R<sub>z</sub>** se selecciona de halo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub> amino o *N*-(alquilo C<sub>1-6</sub>)ureido.

- 5 Más preferiblemente **R<sub>z</sub>** se selecciona de cloro, amino, *t*-butilo, *t*-butoxicarbonilamino o *N*-(*t*-butil)ureido.  
Preferiblemente **v** es 0 ó 1.

En un caso, más preferiblemente **v** es 0.

En un caso, más preferiblemente **v** es 1.

- 10 En un caso, preferiblemente **R<sup>4</sup>** es un grupo de fórmula (**IA**) (según se describe anteriormente).  
En otro caso, preferiblemente **R<sup>5</sup>** es un grupo de fórmula (**IA**) (según se describe anteriormente).  
Preferiblemente **R<sup>3</sup>** y **R<sup>6</sup>** son hidrógeno.

- 15 Preferiblemente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de halo, alcóxilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que *a* es de 0 a 2; en la que ese **R<sup>4</sup>** o **R<sup>5</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>16</sup>**; en la que **R<sup>16</sup>** se selecciona independientemente de hidroxilo y *N,N*-(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino.

- 20 Más preferiblemente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, isopropiltio o mesilo; en la que ese **R<sup>4</sup>** o **R<sup>5</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>16</sup>**; en la que **R<sup>16</sup>** se selecciona independientemente de hidroxilo y *N,N*-dimetilamino.

Particularmente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio, 2-(*N,N*-dimetilamino) etiltio o mesilo.

- 25 Más particularmente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) es metiltio.

Preferiblemente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de hidrógeno, halo, alcóxilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que *a* es de 0 a 2; en la que ese **R<sup>4</sup>** o **R<sup>5</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>16</sup>**; en la que **R<sup>16</sup>** se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y *N,N*-(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino.

- 30 Más preferiblemente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de hidrógeno, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, isopropiltio o mesilo; en la que ese **R<sup>4</sup>** o **R<sup>5</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>16</sup>**; en la que **R<sup>16</sup>** se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y *N,N*-dimetilamino.

- 35 Particularmente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de hidrógeno, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, carboximetiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio, 2-(*N,N*-dimetilamino) etiltio o mesilo.

- 40 En otro caso, más preferiblemente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio o isopropiltio; en la que ese **R<sup>4</sup>** o **R<sup>5</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>16</sup>**; en la que **R<sup>16</sup>** se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y *N,N*-dimetilamino.

- 45 En otro caso, particularmente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metoxi, isopropoxi, metiltio, carboximetiltio, etiltio, isopropiltio, 2-hidroxietiltio o 2-(*N,N*-dimetilamino) etiltio.

En otro caso, más particularmente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) es bromo o cloro.

En otro caso, más particularmente el otro de **R<sup>4</sup>** y **R<sup>5</sup>** que no es el grupo de fórmula (**IA**) es metoxi.

- 50 En un caso, preferiblemente el anillo **A** es arilo.  
En otro caso, preferiblemente el anillo **A** es heteroarilo.

Cuando el anillo **A** es arilo, preferiblemente el anillo **A** es fenilo.

- 55 Cuando el anillo **A** es heteroarilo, preferiblemente el anillo **A** es tienilo o indolilo. Preferiblemente el anillo **A** es arilo o heteroarilo; en la que el anillo **A** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>17</sup>**; en la que **R<sup>17</sup>** se selecciona de halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>; en la que **R<sup>17</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>21</sup>**; en la que **R<sup>21</sup>** se selecciona de halo.  
Preferiblemente **X** es-O.

- 60 Más preferiblemente el anillo **A** es fenilo, tienilo o indolilo; en la que el anillo **A** está sustituido opcionalmente por 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.

- 65 En otro caso, preferiblemente el anillo **A** es arilo o heteroarilo; en la que el anillo **A** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>17</sup>**; en la que **R<sup>17</sup>** se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o

alcoxilo C<sub>1-4</sub>; en la que **R**<sup>17</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>21</sup>; en la que **R**<sup>21</sup> se selecciona de halo.

5 En otro caso, más preferiblemente el **anillo A** es fenilo, tienilo o indolilo; en la que el **anillo A** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo.

En otro caso, 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.

10 En un caso 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 **R**<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo.

Más preferiblemente **R**<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o fenilo.

Particularmente **R**<sup>7</sup> es hidrógeno.

15 En un caso, preferiblemente **R**<sup>8</sup> es hidrógeno.

En otro caso, preferiblemente **R**<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

En otro caso, más preferiblemente **R**<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo.

En un caso, preferiblemente **R**<sup>9</sup> es hidrógeno.

En otro caso, preferiblemente **R**<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 En otro caso, más preferiblemente **R**<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo.

Preferiblemente **R**<sup>10</sup> es hidrógeno.

En un caso, preferiblemente **R**<sup>11</sup> es carboxilo, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(ORc)(ORd), -P(O)(OH)(ORc), -P(O)(OH)(Rd) o -P(O)(ORc)(Rd) en la que Rc y Rd se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>.

25 En otro caso, preferiblemente **R**<sup>11</sup> es un grupo de fórmula **(IB)** (según se describe anteriormente).

Preferiblemente **R**<sup>11</sup> es carboxilo, -P(O)(OH)(ORc) o un grupo de fórmula **(IB)** (según se describe anteriormente).

Más preferiblemente **R**<sup>11</sup> es carboxilo, -P(O)(OH)(OEt) o un grupo de fórmula **(IB)** (según se describe anteriormente).

30 En otro caso, preferiblemente **R**<sup>11</sup> es carboxilo, sulfo, -P(O)(OH)(ORc) en la que Rc se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo de fórmula **(IB)** (según se describe anteriormente).

Preferiblemente Y es -NH- o -NHC(O)-.

Más preferiblemente Y es -NHC(O)-.

En un caso, preferiblemente **R**<sup>12</sup> es hidrógeno.

35 En otro caso, preferiblemente **R**<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En otro caso, más preferiblemente **R**<sup>12</sup> es hidrógeno o metilo.

Preferiblemente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>; en la que **R**<sup>20</sup> es hidroxilo. Más preferiblemente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, metilo o fenilo; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>; en la que **R**<sup>20</sup> es hidroxilo. Particularmente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, hidroximetilo o fenilo.

40 Más particularmente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno o hidroximetilo.

En otro caso, preferiblemente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>; en la que **R**<sup>20</sup> es hidroxilo, carboxilo, carbociclilo o amino; en la que **R**<sup>20</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>22</sup>; **R**<sup>22</sup> es hidroxilo.

45 En otro caso, más preferiblemente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>; en la que **R**<sup>20</sup> es hidroxilo, carboxilo, fenilo o amino; en la que **R**<sup>20</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>22</sup>; **R**<sup>22</sup> es hidroxilo.

En otro caso, particularmente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, 4-aminobutilo, 2-carboxietilo, 4-hidroxibencilo o fenilo.

50 En un caso adicional, preferiblemente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>; en la que **R**<sup>20</sup> es hidroxilo, carboxilo, carbociclilo, heterociclilo o amino; en la que **R**<sup>20</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>22</sup>; **R**<sup>22</sup> es hidroxilo.

55 En un caso adicional, más preferiblemente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>; en la que **R**<sup>20</sup> es hidroxilo, carboxilo, fenilo, imidazolilo o amino; en la que **R**<sup>20</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>22</sup>; **R**<sup>22</sup> es hidroxilo.

60 En un caso adicional, particularmente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, 4-aminobutilo, 2-carboxietilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-5-ilmetilo o fenilo.

65 En otro caso adicional, preferiblemente **R**<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, carbociclilo o **R**<sup>23</sup>; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>; en la que **R**<sup>20</sup> es hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub> S(O) a en la que a es 0, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, amino, carbociclilo, heterociclilo o mercapto; en la que **R**<sup>20</sup> pueden estar sustituidos opcionalmente independientemente en el carbono por uno o más **R**<sup>22</sup>; **R**<sup>22</sup> se selecciona de hidroxilo; y **R**<sup>23</sup> es carboxilo.

- 5 En otro caso adicional, más preferiblemente  $R^{13}$  es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo o  $R^{23}$ ; en la que  $R^{13}$  está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ; en la que  $R^{20}$  es hidroxilo, metilitio, metoxi, amino, imidazolilo o mercapto; en la que  $R^{20}$  pueden estar sustituidos opcionalmente independientemente en el carbono por uno o más  $R^{22}$ ;  $R^{22}$  se selecciona de hidroxilo; y  $R^{23}$  es carboxilo.
- 10 En otro caso adicional, particularmente  $R^{13}$  es hidrógeno, carboxilo, hidroximetilo, mercaptometilo, metoximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltioetilo, 4-aminobutilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-5-ilmetilo o fenilo.  
En otro caso más particularmente  $R^{13}$  es metiltiommetilo, metilsulfinilmetilo o metilsulfonilmetilo.
- 15 Preferiblemente  $R^{14}$  es hidrógeno.
- 20 En otro caso, preferiblemente  $R^{14}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o carbociclilo; en la que dicho alquilo  $C_{1-4}$  o carbociclilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ; y  $R^{20}$  es hidroxilo.
- 25 En otro caso, más preferiblemente  $R^{14}$  se selecciona de hidrógeno, metilo o fenilo; en la que dicho metilo o fenilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ; y  $R^{20}$  es hidroxilo.
- 30 En otro caso, particularmente  $R^{14}$  es hidrógeno, fenilo o hidroximetilo.  
Particularmente  $R^{15}$  es carboxilo o sulfuro.
- 35 En un caso, más particularmente  $R^{15}$  es carboxilo.  
En otro caso, más particularmente  $R^{15}$  es sulfuro.
- 40 Preferiblemente  $R^{15}$  es carboxilo, sulfuro,  $-P(O)(ORe)(ORf)$ ,  $-P(O)(OH)(ORe)$ ,  $-P(O)(OH)(Re)$  o  $-P(O)(ORe)(Rf)$  en la que Re y Rf se seleccionan independientemente de alquilo  $C_{1-4}$ .  
Más preferiblemente  $R^{15}$  es carboxilo, sulfuro,  $-P(O)(ORe)(ORf)$ ,  $-P(O)(OH)(ORe)$ ,  $-P(O)(OH)(Re)$  o  $-P(O)(ORe)(Rf)$  en la que Re y Rf se seleccionan independientemente de metilo o etilo.
- 45 Preferiblemente  $R^{15}$  es carboxilo, sulfuro,  $-P(O)(OEt)(OEt)$ ,  $-P(O)(OH)(OEt)$ ,  $-P(O)(OH)(Me)$  o  $-P(O)(OEt)(Me)$ .
- 50 Preferiblemente  $R^{15}$  es carboxilo, sulfuro, fosfuro,  $-P(O)(ORe)(ORf)$ ,  $-P(O)(OH)(ORe)$ ,  $-P(O)(OH)(Re)$  o  $-P(O)(ORe)(Rf)$  en la que Re y Rf se seleccionan independientemente de alquilo  $C_{1-4}$  o  $R^{15}$  es un grupo de fórmula **(IC)** (según se describe anteriormente).
- 55 Más preferiblemente  $R^{15}$  es carboxilo, sulfuro, fosfuro,  $-P(O)(ORe)(ORf)$ ,  $-P(O)(OH)(ORe)$ ,  $-P(O)(OH)(Re)$  o  $-P(O)(ORe)(Rf)$  en la que Re y Rf se seleccionan independientemente de metilo o etilo o  $R^{15}$  es un grupo de fórmula **(IC)** (según se describe anteriormente).
- 60 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)** (según se describe anteriormente).
- 65 En un caso, preferiblemente  $R^{15}$  es carboxilo.  
En otro caso, preferiblemente  $R^{15}$  es sulfuro.  
En otro caso, preferiblemente  $R^{15}$  es  $-P(O)(OH)(OEt)$ .  
En otro caso, preferiblemente  $R^{15}$  es  $-P(O)(OH)(Me)$ .  
En otro caso, preferiblemente  $R^{15}$  es  $-P(O)(OEt)(Me)$ .  
En un caso, preferiblemente  $R^{24}$  es hidrógeno.  
En otro caso, preferiblemente  $R^{24}$  es alquilo  $C_{1-4}$ .
- 70 Preferiblemente  $R^{25}$  es hidrógeno.  
Preferiblemente  $R^{26}$  es carboxilo.
- 75 Preferiblemente **p** es 1 ó 2; en la que los valores de  $R^{13}$  pueden ser los mismos o diferentes.
- 80 En un caso, más preferiblemente **p** es 1. En otro caso, más preferiblemente **p** es 2; en la que los valores de  $R^{13}$  pueden ser los mismos o diferentes.
- 85 En un caso adicional, más preferiblemente **p** es 3; en la que los valores de  $R^{13}$  pueden ser los mismos o diferentes.
- 90 En un caso, preferiblemente **q** es 0.  
En un caso adicional, preferiblemente **q** es 1.  
En un caso, preferiblemente **r** es 0.  
En un caso, más preferiblemente **r** es 1.
- 95 En otro caso, más preferiblemente **r** es 2; en la que los valores de  $R^{14}$  pueden ser los mismos o diferentes.



En un caso adicional, más preferiblemente **r** es 3; en la que los valores de **R<sup>14</sup>** pueden ser los mismos o diferentes. Preferiblemente **m** es 0.

En otro caso, preferiblemente **m** es 0 ó 1.

Preferiblemente **n** es 1.

5 En otro caso, preferiblemente **n** es 1 ó 2.

Preferiblemente **z** es 1.

10 El grupo de fórmula (**IA**) en la que **R<sup>7</sup>** 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 por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o trifluorometilo, **m** es 0 y **R<sup>9</sup>** es carboxilo, -P(O)(OH)(ORc) o un grupo de fórmula (**IB**). El grupo de fórmula (**IA**) en la que: X es -O-.

15 El **anillo A** es fenilo, tienilo o indolilo; en la que el **anillo A** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo;

**R<sup>7</sup>** es hidrógeno, metilo o fenilo;

**R<sup>8</sup>** es hidrógeno o metilo;

**R<sup>9</sup>** es hidrógeno o metilo;

**R<sup>10</sup>** es hidrógeno;

20 **m** es 0-2 en la que los valores de **R<sup>10</sup>** pueden ser los mismos o diferentes; y **R<sup>11</sup>** es carboxilo, -P(O)(OH)(OEt) o un grupo de fórmula (**IB**) (según se describe en la reivindicación 1); El grupo de fórmula (**IB**) en la que **R<sup>10</sup>** es hidrógeno, hidroximetilo o fenilo, **p** es 1 ó 2; en la que los valores de **R<sup>10</sup>** pueden ser los mismos o diferentes y **R<sup>11</sup>** es carboxilo o sulfuro.

25 El grupo de fórmula (**IB**) en la que:

30 **R<sup>12</sup>** es hidrógeno o metilo; **R<sup>13</sup>** es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo o **R<sup>23</sup>**; en la que **R<sup>13</sup>** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>20</sup>**; **R<sup>20</sup>** es hidroxilo, metiltio, metoxi, amino, imidazolilo o mercapto; en la que **R<sup>20</sup>** puede estar sustituido independientemente opcionalmente en el carbono por uno o más hidroxilo; **R<sup>23</sup>** es carboxilo; Y es -NH- o -NHC(O)-; **R<sup>14</sup>** se selecciona de hidrógeno, metilo o fenilo; en la que dicho metilo o fenilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo; **R<sup>15</sup>** es carboxilo, sulfuro, fosfuro, -P(O)(ORe)(ORf), -P(O)(OH)(ORe), -P(O)(OH)(Re) o -P(O)(ORe)(Rf) en la que Re y Rf se seleccionan independientemente de metilo o etilo o **R<sup>15</sup>** es un grupo de fórmula (**IC**) (según se describe en la reivindicación 1);

35 **p** es 1-3 en la que los valores de **R<sup>13</sup>** pueden ser los mismos o diferentes;

**q** es 0-1; y

**r** es 0-3 en la que los valores de **R<sup>14</sup>** pueden ser los mismos o diferentes;

40 El grupo de fórmula (**IC**) en la que

**R<sup>24</sup>** es hidrógeno;

**R<sup>25</sup>** es hidrógeno;

**R<sup>26</sup>** es carboxilo; y **z** es 1;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Se describe también en el presente documento un compuesto de fórmula (**I**) según se describe anteriormente en la que:

**R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** se seleccionan independientemente de etilo o butilo;

**R<sup>3</sup>** y **R<sup>6</sup>** son hidrógeno;

**R<sup>4</sup>** se selecciona de halo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que a es de 0 a 2; en la que ese **R<sup>4</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>16</sup>**; en la que **R<sup>16</sup>** se selecciona independientemente de hidroxilo y N,N-(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino;

**R<sup>5</sup>** es un grupo de fórmula (**IA**);

55 El **anillo A** es arilo o heteroarilo; en la que el **anillo A** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>17</sup>**; en la que

**R<sup>17</sup>** se selecciona de halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>; en la que **R<sup>17</sup>** puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R<sup>21</sup>**; en la que

**R<sup>21</sup>** se selecciona de halo;

60 **R<sup>7</sup>** es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo;

**R<sup>11</sup>** es carboxilo, -P(O)(OH)(ORc) o un grupo de fórmula (**IB**) (según se describe anteriormente);

**R<sup>13</sup>** es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo; en la que **R<sup>13</sup>** está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R<sup>20</sup>**; en la que

**R<sup>20</sup>** es hidroxilo;

65 **R<sup>15</sup>** es carboxilo o sulfuro; **p** es 1 ó 2; en la que los valores de **R<sup>13</sup>** pueden ser los mismos o diferentes;

**m** es 0; y

**n** es 1;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe también en el presente documento un compuesto de fórmula **(I)** según se describe anteriormente en la que:

**R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> son ambos butilo o uno de **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> es etilo y el otro es butilo;  
**R**<sup>4</sup> es metiltilio;  
**R**<sup>5</sup> es un grupo de fórmula **(IA)** (según se describe anteriormente);  
**R**<sup>3</sup> y **R**<sup>6</sup> son hidrógeno;  
El anillo A es fenilo;  
**R**<sup>7</sup> es hidrógeno;  
**R**<sup>11</sup> es un grupo de fórmula **(IB)** (según se describe anteriormente);  
**R**<sup>13</sup> es hidrógeno o hidroximetilo;  
**R**<sup>15</sup> es carboxilo o sulfo;  
**p** es 1 ó 2; en la que los valores de **R**<sup>13</sup> pueden ser los mismos o diferentes;  
**m** es 0;  
**n** es 1;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe también en el presente documento un compuesto de fórmula **(I)** según se describe anteriormente en la que:

**R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de etilo o butilo;  
**R**<sup>3</sup> y **R**<sup>6</sup> son hidrógeno;  
**R**<sup>4</sup> se selecciona de halo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> o alquil C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que a es de 0 a 2; en la que ese **R**<sup>4</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>16</sup>; en la que **R**<sup>16</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo y *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino;  
**R**<sup>5</sup> es un grupo de fórmula **(IA)**;  
El anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>17</sup>;  
**R**<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo;  
**R**<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo;  
**R**<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo;  
**R**<sup>11</sup> es carboxilo, -P(O)(OH)(OR<sub>c</sub>) o un grupo de fórmula **(IB)** (según se describe anteriormente);  
**X** es -NH- o -NHC(O)-;  
**R**<sup>12</sup> es hidrógeno o metilo;  
**R**<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o carbociclilo; en la que **R**<sup>13</sup> está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>20</sup>;  
**R**<sup>14</sup> es hidrógeno;  
**R**<sup>15</sup> es carboxilo o sulfo;  
**R**<sup>17</sup> se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxilo C<sub>1-4</sub>; en la que **R**<sup>17</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>21</sup>; **R**<sup>20</sup> es hidroxilo, carboxilo, carbociclilo o amino; en la que **R**<sup>20</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>22</sup>;  
**R**<sup>21</sup> se selecciona de halo; **R**<sup>22</sup> es hidroxilo; **p** es 1-3; en la que los valores de **R**<sup>13</sup> pueden ser los mismos o diferentes. **q** es 0-1; **r** es 0-3; en la que los valores de **R**<sup>14</sup> pueden ser los mismos o diferentes; y en la que si **q** es 1, **r** no es 0; **m** es 0-2; y **n** es 1-3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe también en el presente documento un compuesto de fórmula **(I)** según se describe anteriormente en la que:

**R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>;  
**R**<sub>x</sub> y **R**<sub>y</sub> son ambos hidrógeno;  
**R**<sub>z</sub> se selecciona de halo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub> amino o *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)ureido; **v** es 0 ó 1;  
**R**<sup>3</sup> y **R**<sup>6</sup> son hidrógeno;  
uno de **R**<sup>4</sup> y **R**<sup>5</sup> es un grupo de fórmula **(IA)** (según se describe anteriormente) y el otro se selecciona de hidrógeno, halo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> o alquil C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>a</sub> en la que a es de 0 a 2; en la que ese **R**<sup>4</sup> o **R**<sup>5</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>16</sup>; en la que **R**<sup>16</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y *N,N*-(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>amino;  
**X** es -O-;  
**R**<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o fenilo;  
**R**<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo;  
El anillo A es arilo o heteroarilo; en la que el anillo A está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de **R**<sup>17</sup>; en la que **R**<sup>17</sup> se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxilo C<sub>1-4</sub>; en la que **R**<sup>17</sup> puede estar sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R**<sup>21</sup>; en la que **R**<sup>21</sup> se selecciona de halo;  
**R**<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo;  
**R**<sup>10</sup> es hidrógeno;

$R^{11}$  es carboxilo,  $-P(O)(OH)(ORc)$  en la que Rc se selecciona de alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo de fórmula (IB) (según se describe anteriormente);

$R^{12}$  es hidrógeno o metilo; Y es  $-NH-$  o  $-NHC(O)-$ ;

5  $R^{13}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , carbociclilo o  $R^{23}$ , en la que  $R^{13}$  está sustituido opcionalmente por 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  $R^{20}$  pueden estar sustituidos opcionalmente independientemente en el carbono por uno o más  $R^{22}$ ;  $R^{22}$  se selecciona de hidroxilo; y  $R^{23}$  es carboxilo;

10  $R^{14}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o carbociclilo; en la que dicho alquilo  $C_{1-4}$  o carbociclilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ; y  $R^{20}$  es hidroxilo;

15  $R^{15}$  es carboxilo, sulfo, fosfona,  $-P(O)(ORe)(ORf)$ ,  $-P(O)(OH)(ORe)$ ,  $-P(O)(OH)(Re)$  o  $-P(O)(ORe)(Rf)$  en la que Re y Rf se seleccionan independientemente de alquilo  $C_{1-4}$  o  $R^{15}$  es un grupo de fórmula (IC) (según se describe anteriormente);

$R^{24}$  es hidrógeno;

$R^{25}$  es hidrógeno;

20  $R^{26}$  es carboxilo;

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

q es 0-1;

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

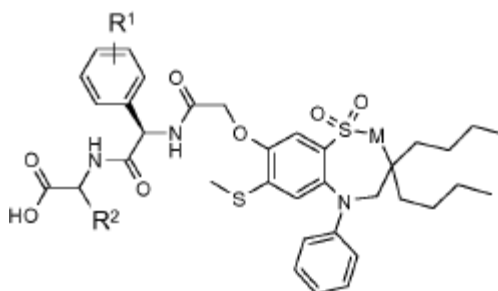
25 m es 0-2; en la que los valores de  $R^{10}$  pueden ser los mismos o diferentes;

n es 1-2; en la que los valores de  $R^7$  pueden ser los mismos o diferentes;

z es 0-1; en la que los valores de  $R^{25}$  pueden ser los mismos o diferentes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otro caso, los compuestos preferidos son uno cualquiera de los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula II



Fórmula II

30 en la que

M es  $CH_2$  o  $NH$ ;

$R^1$  es H o hidroxilo;

35  $R^2$  es H,  $CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$  o  $-CH_2CH_2SCH_3$ ;

para su uso en la profilaxis o tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

40 Ejemplos de sustancias útiles según la invención son:

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

45 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[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-(M-((R)-[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)-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil}carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

50 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[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)-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil}carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

55 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[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)-□-[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)-□-[N-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-  
 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,  
 5 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-□-[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)-□-[N'-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-  
 hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina,  
 10 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-□-[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)-□-[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.

15 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 abarca todos de tales isómeros ópticos, diaestereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora de IBAT.

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

25 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 fórmula II y los mencionados específicamente y las posibles formas tautoméricas.

30 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 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 por cualquier medio incluyendo, a modo de ejemplo, procedimientos químicos, procedimientos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación, cromatografía, y similares.

45 Los compuestos pueden existir en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento existe en una forma no solvatada o solvatada, en el que formas solvatadas comprenden cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol, y similares.

La invención se refiere además a una composición que comprende al menos un inhibidor de IBAT de fórmula (II), para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

50 Un inhibidor e IBAT de fórmula II puede usarse junto con al menos otro compuesto terapéuticamente activo según como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

### Enfermedades hepáticas

55 Enfermedad hepática se define en el presente documento como cualquier enfermedad dependiente de ácidos biliares (BA) en el hígado y en órganos relacionados con el mismo, tal como la vena porta del páncreas, el parénquima hepático, el árbol biliar intrahepático, el árbol biliar extrahepático y la vesícula biliar.

60 El transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) es el mecanismo principal para la reabsorción de ácidos biliares del tracto gastrointestinal. El bloqueo parcial o total de ese mecanismo da como resultado la disminución de la concentración de ácidos biliares en la pared del intestino delgado, vena porta, parénquima hepático, árbol biliar intrahepático, árbol biliar extrahepático, incluyendo la vesícula biliar. Las enfermedades que se benefician del bloqueo parcial o total del mecanismo IBAT pueden ser aquellas que tienen un defecto fisiopatológico primario, que causa o produce síntomas por la alta concentración de ácidos biliares en el suero sanguíneo y en los órganos anteriores

Los ejemplos de enfermedades hepáticas tal como se dan a conocer en el presente documento 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 a colestasis/ictericia, pancreatitis, enfermedad hepática autoinmunitaria crónica que conduce a colestasis progresiva y prurito de enfermedad hepática colestásica.

Ejemplos adicionales de enfermedades hepáticas tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen 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, del tracto biliar y del páncreas.

#### Combinación con otras sustancias activas

Se da a conocer además en el presente documento un inhibidor de IBAT según la fórmula (I) o la fórmula (II) tal como se definió anteriormente, en combinación con al menos otra sustancia terapéuticamente activa. La al menos otra sustancia terapéuticamente activa puede ser un compuesto inhibidor de IBAT.

#### Incretinas y hormonas producidas por las células L

La al menos otra sustancia terapéuticamente activa puede ser una incretina o una hormona producida por las células L.

En un aspecto, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un potenciador de péptidos endocrinos de células L tal como un potenciador de GLP-1. Ejemplos de un potenciador de GLP-1 son GLP-1, un potenciador de la secreción de GLP-1, un inhibidor de la degradación de GLP-1 o una combinación de los mismos.

En un aspecto, el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de GLP-2 tal como GLP-2, un potenciador de la secreción de GLP-2, un inhibidor de la degradación de GLP-2 o una combinación de los mismos. En un aspecto el potenciador de péptidos endocrinos de células L es un potenciador de PYY tal como un potenciador de oxintomodulina.

#### Miméticos de incretinas

En un aspecto, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un mimético de incretina tal como exenatida (Byetta®).

También se da a conocer una combinación oral de un inhibidor de IBAT de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se da a conocer en el presente documento y un inhibidor de DPP-IV.

#### Péptidos enteroendocrinos

En un aspecto, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un péptido enteroendocrino tal como GLP-1 o análogos de GLP-1, por ejemplo Taspoglutide® (Ipsen), o similares.

#### Terapia de combinación con un inhibidor de IBAT y un inhibidor de DPP-IV

En un aspecto, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un inhibidor de DPP-IV.

También se da a conocer una combinación de un inhibidor de IBAT y metformina y/o sitagliptina (Janumet®) y/o inhibidores de DPP-IV adecuados para su uso con los métodos descritos en el presente documento que incluyen pero no se limitan a (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-dihidropirimidi-n-1(2H)-il]metil)benzonitrilo (alogliptina).

#### Moduladores del receptor TGR5

En un aspecto, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es un agonista de TGR5. Los moduladores de TGR5 (por ejemplo agonistas) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en los documentos WO 2008/091540, WO 2008/067219 y la solicitud estadounidense n.º 2008/0221161.

#### 5 Tiazolidindionas

En una realización, la al menos otra sustancia terapéuticamente activa es una tiazolidindiona tal como rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos), troglitazona (Rezulin), MCC-555, rivoglitazona, ciglitazona o similares.

#### 10 Terapia de combinación con un inhibidor de IBAT, una derivación biliar y un inhibidor de DPP-IV

Se da a conocer que un inhibidor de IBAT de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se describe en el presente documento, puede administrarse en combinación con un inhibidor de DPP-IV y/o una derivación biliar. Los ejemplos de derivaciones biliares incluyen pero no se limitan a las derivaciones descritas en el documento WO 2007/0050628.

15 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  
20 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.

25 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 estado, 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  
30 terapéutico durante un protocolo de tratamiento se basa en una evaluación de la enfermedad que está tratándose y el estado del individuo.

35 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.

40 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  
45 agente terapéutico adicional.

50 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  
55 agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas (incluyendo dos o más compuestos descritos en el presente documento).

60 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.

65 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.

También se dan a conocer compuestos inhibidores de IBAT descritos en el presente documento en combinación con al menos un aglutinante de ácidos biliares por ejemplo una resina tal como colestiramina, colestipol y colesevelam.

#### Aglutinantes de ácidos biliares (secuestrantes de ácidos biliares, resinas)

Se da a conocer que un inhibidor de IBAT de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se definió anteriormente, puede administrarse como una formulación farmacéutica que también comprende al menos un aglutinante de ácidos biliares, estando diseñada dicha formulación para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon y el inhibidor de IBAT en el intestino delgado.

Ejemplos de aglutinantes de ácidos biliares útiles son colestiramina, que es 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 disponible 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. Éstas también se denominan Questrans™.

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.

La sal de un polímero 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.

Aglutinantes de ácidos biliares útiles 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.

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 equilibrio con aire al 100% de humedad relativa, por ejemplo, colestipol descrito en el documento USP 3.383.281.

En un caso, un aglutinante de ácidos biliares adecuado es uno de colestiramina, colestipol o colesevelam.

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

Las composiciones pueden comprender además estatinas, por ejemplo un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

También se da a conocer una formulación farmacéutica oral combinada que comprende un compuesto inhibidor de IBAT de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aglutinante de ácidos biliares o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando diseñada dicha formulación para administrar el aglutinante de ácidos biliares en el colon y el inhibidor de IBAT en el intestino delgado.

También se da a conocer una formulación farmacéutica que comprende un núcleo de un aglutinante de ácidos biliares formulado para su liberación en el colon, rodeado por una capa externa que comprende un inhibidor de IBAT de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se definió anteriormente, y formulado para liberación inmediata o para liberación retardada en el yeyuno distal o el íleon proximal.

### Estatinas

Se da a conocer que un compuesto inhibidor de IBAT, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o (II) tal como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable 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 mismos son estatinas bien conocidas en la técnica. Estatinas particulares son fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina), o una sal farmacéuticamente aceptable 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 (HMG CoA reductasa).

Se da a conocer que el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se definió anteriormente, 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 sal 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 un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre la disminución de lípidos.

La composición puede comprender además un agonista de PPAR alfa y/o gamma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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;

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;

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

un compuesto de fitosterol, por ejemplo, estanoles; probucol;

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

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;

sulfonilureas incluyendo glibenclamida y/o tolbutamida.

### Biguanidas

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una biguanida. En algunos casos, las biguanidas reducen los niveles de glucosa en sangre y/o en plasma. Los ejemplos de biguanidas incluyen pero no se limitan a buformina, metformina, fenformina, proguanil o similares.



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.

## 5 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.

Agonistas de PPAR alfa y/o gamma y/o delta o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se da a conocer que 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, (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527. Particularmente un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a WY-14643, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, GW 9578, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, eglitazona, proglitazona, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 y GW 2433.

Particularmente un agonista de PPAR alfa y/o gamma se refiere a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se da a conocer que el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se definió anteriormente puede usarse junto con uno o más 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.

Se da a conocer que un inhibidor de IBAT de fórmula (I) o fórmula (II) tal como se definió anteriormente, puede administrarse en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de DPP-IV, una tiazolidindiona, o un análogo de la misma, o un agonista de TGR5.

Se da a conocer en el presente documento que los compuestos inhibidores de IBAT descritos en el presente documento pueden combinarse con o utilizarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: insulina, miméticos de insulina, inhibidores de DPP-IV o moduladores de TGR5.

Pueden elegirse sustancias activas adicionales que van a combinarse con uno o más inhibidores de IBAT de la invención a partir de una o más de las siguientes sustancias:

ácido ursodesoxicólico; ácido nor-ursodesoxicólico; rifampicina y derivados de rifampicina relacionados tal como se describen en el documento US 3.342.810; antagonistas de opiáceos tales como naloxona y naltrexona; antagonistas de serotonina tales como antagonistas de receptores 5-HT3 y antagonistas de 5-HT2, por ejemplo trazodona, nefazodona, amoxapina, clozapina; antihistamínicos tales bromfeniramina, dimenhidrato de clorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, loratadina cetirizina; inhibidores de la recaptación de serotonina tales como citalopram,

dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, lindalпина, paroxetina, sertralina, zimelidina; corticosteroides tales glucocorticoides y mineralocorticoides por ejemplo elegidos de hidrocortisona (cortisol), cortisona y acetato, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, fludrocortisona y acetato, desoxicorticosterona y acetato (DOCA), aldosterona.

5 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.

10 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, darapladiб, lomitapida, implitapida, rosiglitazona, dalcetrapib, anacetrapib, lorcaserina, dapagliflozina, canagliflozina, sergliflozina, ASP-1941, orlistat, pioglitazona, sodelglitazar, netoglitazona, indeglitazar, naveglitazar, lobeglitazona, aleglitazar, bromocriptina, tesofensina, alogliptina, vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina, denagliptina, gemigliptina, linagliptina, dutogliptina, teneligliptina, LC-150444, laropiprant, niacina de liberación prolongada, simvastatina ezetimiba, rosuvastatina fenofibrato, rosuvastatina ezetimiba y atorvastatina ezetimiba.  
15 Pueden usarse combinaciones con Tredaptive, Vytorin y Certriad.

20 Según una realización el inhibidor de IBAT puede combinarse con uno o más de los otros compuestos mencionados anteriormente.

25 Se da a conocer que los inhibidores de IBAT pueden combinarse con al menos otra sustancia activa seleccionada de inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV, estatinas, agonistas de PPAR  $\gamma$ , estatinas y aglutinantes de ácidos biliares en cualquier combinación.

Se da a conocer que los inhibidores de IBAT pueden combinarse con al menos un DPPIV, al menos un agonista de PPAR  $\gamma$ , tal como sitagliptina y pioglitazona.

30 Se da a conocer que los inhibidores de IBAT pueden combinarse con al menos un DPPIV y al menos una estatina, por ejemplo, sitagliptina y simvastatina.

Otra sustancia activa que puede combinarse con los inhibidores de IBAT de la invención es ácido ursodesoxicólico.

#### Portadores y excipientes

35 Las composiciones de la invención pueden comprender además un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse tal como se conoce en la técnica usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables incluyendo, por ejemplo, excipientes y dependiendo de la vía de administración elegida.

45 Un portador incluye, en algunas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable y se selecciona basándose en la compatibilidad con los compuestos descritos en el presente documento, tales como, compuestos de cualquiera de fórmula I y II, y los perfiles de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes.

50 Se describen composiciones farmacéuticas y portadores, 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).

55 Una mezcla de 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 puede formularse para dar una composición. En determinadas realizaciones, 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. Los  
60 compuestos descritos en el presente documento o bien se utilizan por separado o bien en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

65 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, parenteral, (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan como una forma de dosificación. Como tales, en algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma de dosificación que comprende un compuesto descrito en el presente documento, adecuada para su administración a un individuo. En determinadas realizaciones, las formas de dosificación adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones, formas de dosificación sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulación de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones de liberación controlada y liberación inmediata mixtas.

Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen un compuesto terapéutico adicional descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador compatible, aglutinante, agente de carga, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente de humectación, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de fórmula I-II. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una partícula y algunas o todas de las partículas del compuesto están recubiertas. En determinadas realizaciones, algunas o todas de las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no están microencapsuladas y no están recubiertas.

#### Formas de dosificación

Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas pueden incluir opcionalmente compuestos terapéuticos adicionales y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador compatible, aglutinante, agente de carga, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente de humectación, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de fórmula I-II. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una partícula y algunas o todas de las partículas del compuesto están recubiertas. En determinadas realizaciones, algunas o todas de las partículas de un compuesto descrito en el presente documento están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las partículas del compuesto descrito en el presente documento no están microencapsuladas y no están recubiertas.

Una forma de dosificación comprende una matriz 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 y no se limitan a polímeros poliacrílicos (por ejemplo, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, por ejemplo, polímeros Carbopol.R™ (número CAS 9063-87-0) que comprenden grupos ácidos (por ejemplo, -COOH, SO<sub>3</sub>H) 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(dlactida- co-glicolida) (PLGA) de degradación no enzimática es adecuado para la administración de un IBAT al íleon distal. En algunas realizaciones, una forma de dosificación que comprende un 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 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-Dxilopiranosidasa o similares.

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.

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

10 El compuesto inhibidor de IBAT podría ser alternativamente un fármaco de baja permeabilidad tal como se define en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica propuesto por la FDA.

15 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

20 El compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0,1-100 mg o 0,01-50 mg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo 1-250 mg de principio activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg. En otro aspecto se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,02-20 mg. Sin embargo la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración particular y la gravedad de la enfermedad que está tratándose.

25 Por consiguiente la dosificación óptima puede determinarla el profesional médico que está tratando a cualquier paciente particular.

30 El tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que está tratándose. Se prevé una dosis unitaria en el intervalo, por ejemplo de 1-1000, preferiblemente 1-50. La dosis diaria puede administrarse como una única dosis o dividida en una, dos, tres o más dosis unitarias.

35 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), o  $7\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona (C4), 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 sanguíneo.

40 Una terapia de combinación que comprende un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares comprende preferiblemente una baja dosis diaria del aglutinante de ácidos biliares, tal como menos de 5 g de una resina, y más preferiblemente menos de 2 g. 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.

45 Una terapia de combinación que comprende un inhibidor de IBAT y un aglutinante de ácidos biliares puede comprender una baja dosis diaria 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.

50 Un comprimido puede consistir en un núcleo interno de 1-1000 mg, por ejemplo 200-800 mg, 10-400 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.

55 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.

60 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.

65 Los siguientes ejemplos contemplados pretenden ilustrar la invención.

La expresión "que comprende" según se usa en el presente documento debe entenderse que incluye, pero no se limita a, los elementos enumerados.

5 Ejemplo 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(carboximetil)carbamoil] bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 696,89. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 2 del documento WO3022286.

10

Ejemplo 2

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil] bencil) carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, Pm. 709,92. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 2 del documento WO03106482.

15

Ejemplo 3

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 724,94. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 6 del documento WO3022286.

20

Ejemplo 4

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 757,01. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 7 del documento WO3022286.

25

Ejemplo 5

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 740,94. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 29 del documento WO3022286.

30

35 Ejemplo 6

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 773,00. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 30 del documento WO3022286.

40

Ejemplo 7

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 738,97. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 15 del documento WO3022286.

45

Ejemplo 8

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 756,94. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 26 del documento WO3022286.

50

Ejemplo 9

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 754,97. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 28 del documento WO3022286.

55

Ejemplo 10

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 710,91. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 5 del documento WO3022286.

60

65 Ejemplo 11

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-h□-[N'-(S)-1-carboxipropil]carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, Pm. 739,95.  
Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 1 del documento WO3022286.

5 Ejemplo 12

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-□-[N'-(S)-1-carboxietil]carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 726,91. Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 11 del documento WO3022286.

10

Ejemplo 13

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-□-[N'-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, Pm. 754,97.

15 Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 27 del documento WO3022286.

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-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, Pm. 695,90.

20 Este compuesto se prepara según se describe en el ejemplo 43 del documento WO0250051.

Ejemplo 15

25 Efecto farmacéutico, efecto inhibidor medio (%)

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

30

Sistema de ensayo

Animales

35 Especie ratón; variedad ApoE knock out; subvariedad C57BL/6; sexo femenino; n.<sup>o</sup> 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).

40 Aclimatación: 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 dm<sup>2</sup>) 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.

45

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

Procedimientos experimentales

50 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 25 ratón una cantidad traza de <sup>75</sup>SeHCAT (ácido <sup>75</sup>Se-homo-tauro-cólico) (0,1 mCi por 0,1 ml por ratón) por vía oral. Veinticuatro horas tras la administración de <sup>75</sup>SeHCAT, se sacrificaron los animales mediante inhalación de CO<sub>2</sub>. En el sacrificio, se extirparon la vesícula biliar y el intestino completo, y se recogieron las heces durante el periodo de 24

55

horas tras la administración de <sup>75</sup>SeHCAT para cada ratón. Se contaron por separado las radioactividades gamma de <sup>75</sup>SeHCAT 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 <sup>75</sup>SeHCAT administrado a cada ratón, con una alícuota de <sup>75</sup>SeHCAT adicional siguiendo el mismo procedimiento experimental que las otras muestras sometidas a prueba en el estudio.

60

Análisis de datos

La suma de los recuentos gamma de tanto las heces como la vesícula biliar-intestino se consideró como el <sup>75</sup>SeHCAT recuperado total, que era en promedio alrededor del 85% del <sup>75</sup>SeHCAT total administrado a cada ratón. De la radioactividad recuperada de <sup>75</sup>SeHCAT, el porcentaje del <sup>75</sup>SeHCAT detectado en las heces se consideró como la excreción fecal mientras que en la vesícula biliar-intestino se consideró como la retención corporal. Se

65

calculó el efecto inhibitor del compuesto del ejemplo 14 sobre la absorción intestinal de  $^{75}\text{SeHCAT}$  tras la excreción fecal y la retención corporal de  $^{75}\text{SeHCAT}$ , y se estimó la DE50 del compuesto siguiendo la curva de dosis-efecto.

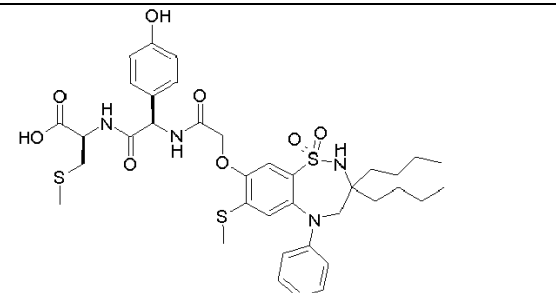
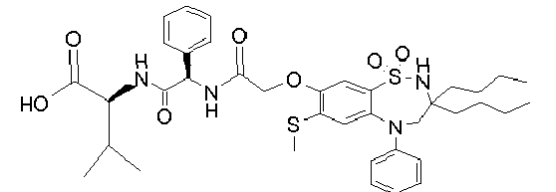
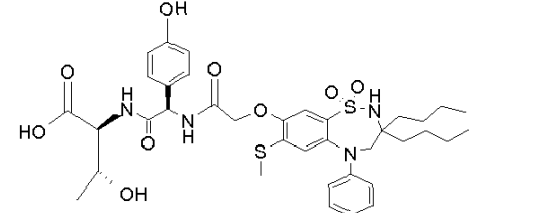
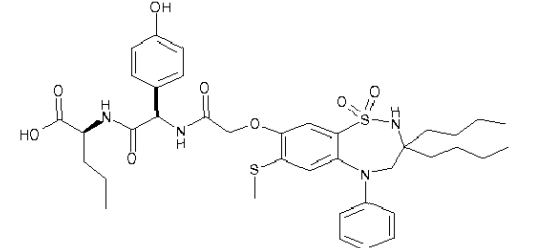
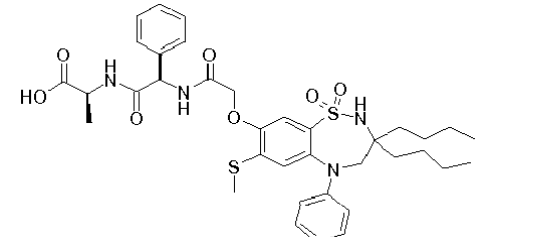
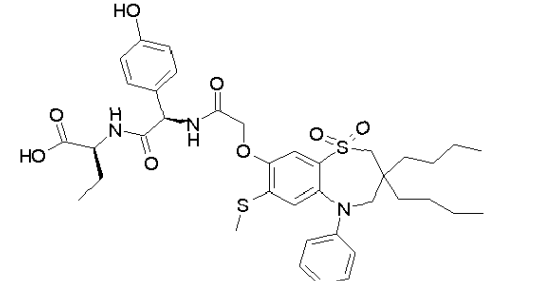
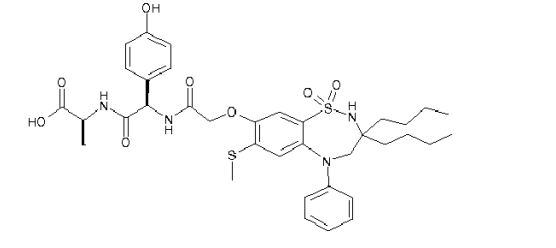
### Resultados

5

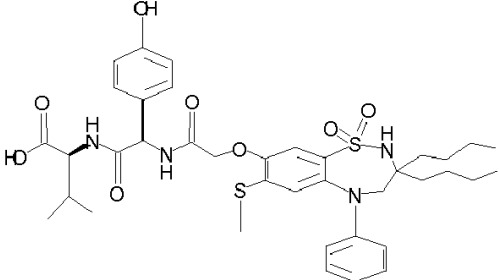
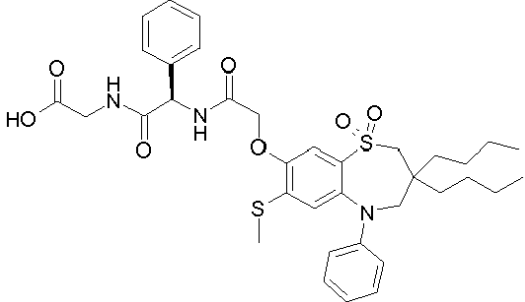
Se determinó el efecto inhibitor de IBAT medio (%) a una dosis (mmol/kg): 0,156 para los compuestos de los ejemplos 1-14 y se notifica en la tabla 1

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	% de inhibición, 0,156 $\mu\text{mol/kg}$	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

Modelo animal *in vivo* de colangitis esclerosante primaria (PSC)

5

Ratones genéticos con alteración dirigida del gen *Mdr2* (*Abcb4*) resistente a múltiples fármacos que codifica para una fosfolípido lipasa canalicular (ratones *Mdr2* *-/-*) desarrollan espontáneamente colangitis esclerosante con características macroscópicas y microscópicas de colangitis esclerosante primaria humana. La lesión en el conducto biliar en estos ratones está vinculada a una secreción de fosfolípidos biliar defectuosa que da como resultado un aumento de la concentración de ácidos biliares no micelares libres que posteriormente provocan lesión de células epiteliales del conducto biliar (colangiocito), pericolangitis, fibrosis periductal con proliferación ductular y finalmente colangitis esclerosante. El perfil de expresión génica ha revelado notables similitudes entre *Mdr2* *-/-* y PSC humana. En analogía al modelo de ratón *Mdr2* *-/-* de colangitis esclerosante, los defectos de la proteína resistente a múltiples fármacos *MDR3/ABCB4* (el ortólogo humano de *Mdr2/Abcb4* de roedor) desempeñan un papel en la patogénesis de diversas colangiopatías en seres humanos. Variantes de *MDR3* desempeñan un papel como gen modificador en la patogénesis de diversas colangiopatías tales como PSC, cirrosis biliar primaria (PBC) y ductopenia idiopática del adulto/fibrosis biliar.

10

15

20

Se les administró a los ratones *Mdr2* *-/-* por vía oral dosis del compuesto del ejemplo 14 mediante sonda nasogástrica durante 2-4 semanas y a los controles se les dosificó el vehículo de la misma manera. Se investigaron pruebas hepáticas en suero sanguíneo, histología hepática y fibrosis. El compuesto del ejemplo 14 mejora las pruebas hepáticas, la histología hepática y la fibrosis.

Ejemplo 17

25 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 del ejemplo 14	10
Esferas no granuladas	500
Etil celulosa	2
Hidroxipropilmetil celulosa	10
Eudragit L100-55, n.º CAS 25212-88-8	25
Citrato de trietilo	2,4

30

El compuesto inhibidor de IBAT del ejemplo 14 se disuelve junto con etilcelulosa e hidroxipropilo celulosa en etanol 30 al 99 %. Entonces se pulveriza la mezcla sobre las esferas no granuladas en un aparato de lecho fluido. 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 fluido. Posteriormente, se cargan las perlas recubiertas en cápsulas de gelatina duras tras secar y tamizar.

Ejemplo 18

35

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

## ES 2 687 027 T3

Sustancia	Cantidad /cápsula (mg)
Compuesto inhibidor de IBAT del 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 compuesto inhibidor de IBAT del ejemplo 14 en agua y se pulveriza sobre núcleos de dióxido de silicio de un tamaño predefinido en un aparato de lecho fluido. 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 fluido. Se aplica después de eso un recubrimiento final de dispersión de Eudragit FS30D en un lecho fluido. Las perlas recubiertas se mezclan con celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio en una mezcladora y posteriormente se comprimen para dar comprimidos.

### Ejemplo 19

10 Se prepara un comprimido de combinación de inhibidor de IBAT - colesevelam con liberación inmediata del inhibidor de IBAT y liberación en el colon del aglutinante de ácidos biliares que tiene la siguiente composición:

## ES 2 687 027 T3

Sustancia	Cantidad /cápsula (mg)
Núcleo	10
Clorhidrato de colesevelam	400
Celulosa microcristalina	150
Hidroxipropil metil celulosa	50
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5
Capa de liberación en el colon	
Eudragit FS30D	60
PlasACRYL T20, n.º CAS 123-94-4	6
Capa de inhibidor de IBAT	
Inhibidor de IBAT del ejemplo 14	7
Hidroxipropilmetil celulosa	12
Croscarmelosa sódica	6
Recubrimiento protector	
Hidroxipropilmetil celulosa	12
Polietilén glicol	2

- 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 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.
- 10 de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol sobre los comprimidos usando una máquina de recubrimiento adecuada.

### Ejemplo 20

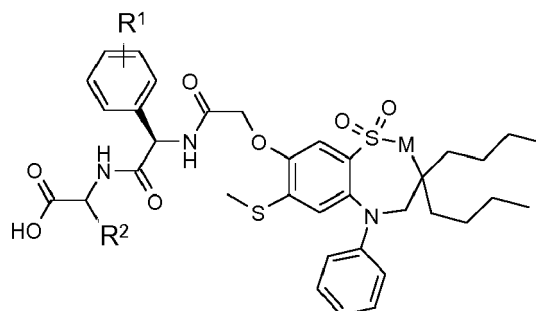
- 15 Se prepara un comprimido de liberación en el colon de colesevelam que tiene la siguiente composición:

Sustancia	Cantidad /cápsula (mg)
Núcleo	10
Clorhidrato de colesevelam	400
Celulosa microcristalina	150
Hidroxipropil metil celulosa	50
Dióxido de silicio coloidal	10
Estearato de magnesio	5
Capa de liberación en el colon	
Amilosa	30
Eudragit S100	60
Citrato de trietilo	6
Monoestearato de glicerol	3

- 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 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.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que

M es CH<sub>2</sub> o NH;  
 R<sup>1</sup> es H o hidroxilo;  
 R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el 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)-[N-(S)-1-carboxipropil]carbamoyl)benzyl)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N'-(S)-1-carboxietil]carbamoyl)benzyl)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxipropil]carbamoyl)benzyl)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(R)-1-carboxi-2-metiltioetil]carbamoyl)benzyl)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxipropil]carbamoyl)-4-hidroxibencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(R)-1-carboxi-2-metiltio-etil]carbamoyl)-4-hidroxibencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxibutil]carbamoyl)-4-hidroxibencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxietil]carbamoyl)benzyl)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxipropil]carbamoyl)-4-hidroxibencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxietil]carbamoyl)-4-hidroxibencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoyl)-4-hidroxibencil)carbamoylmetoxi)-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)carbamoyl]metil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

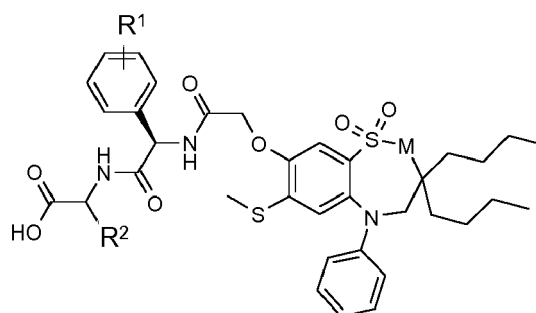
3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-(S)-1-carboxipropil]carbamoyl)-4-hidroxibencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoil]metil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

6. Compuesto 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, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II)



Fórmula II

en la que

M es CH<sub>2</sub> o NH;  
R<sup>1</sup> es H o hidroxilo;

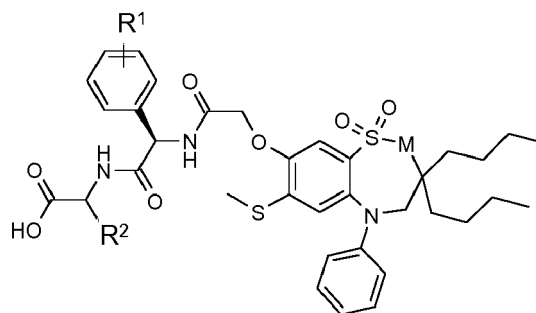
R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el compuesto de fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el compuesto de fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoil]metil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Combinación farmacéutica para su administración simultánea o secuencial, que comprende un compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que

M es CH<sub>2</sub> o NH;

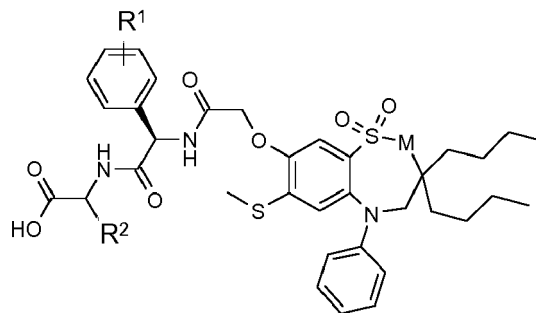
R<sup>1</sup> es H o hidroxilo;

R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ácido ursodesoxicólico, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

11. Combinación farmacéutica para su administración simultánea o secuencial, que comprende un compuesto de fórmula II

10



Fórmula II

en la que

15

M es CH<sub>2</sub> o NH;

R<sup>1</sup> es H o hidroxilo;

R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ácido nor-ursodesoxicólico, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

12. Combinación farmacéutica para su uso según la reivindicación 10 u 11, en la que el compuesto de fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoyl]-4-hidroxbencil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

13. Combinación farmacéutica para su uso según la reivindicación 10 u 11, en la que el compuesto de fórmula II es 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoyl]metil)carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30