

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

05-1810

54. TITULO

COMBINACION DE UN INHIBIDOR IBAT Y UNA SAL METALICA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIARREA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/55; A61P1/12

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

12/01/2006

SS

PETITORIO

AS: 95.986

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05001010 00000000

Folios: 147

Fecha (AMD): 2005-01-12 16:55:40

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Sodertalje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Eva-Karin Anderberg, Erik Söderlind

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/002978 Fecha 09-07-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/006899 A1 Fecha 22-01-2004

Título (54): COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR IBAT Y UNA SAL METÁLICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA

7 Clasificación Internacional (51)

A61K31/55

A61P1/12

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

13-07-2002

(31) Número de Solicitud

0216321.0

9 Comprobante de pago No. 04-93,161 y 05-674

Fecha 11-01-2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

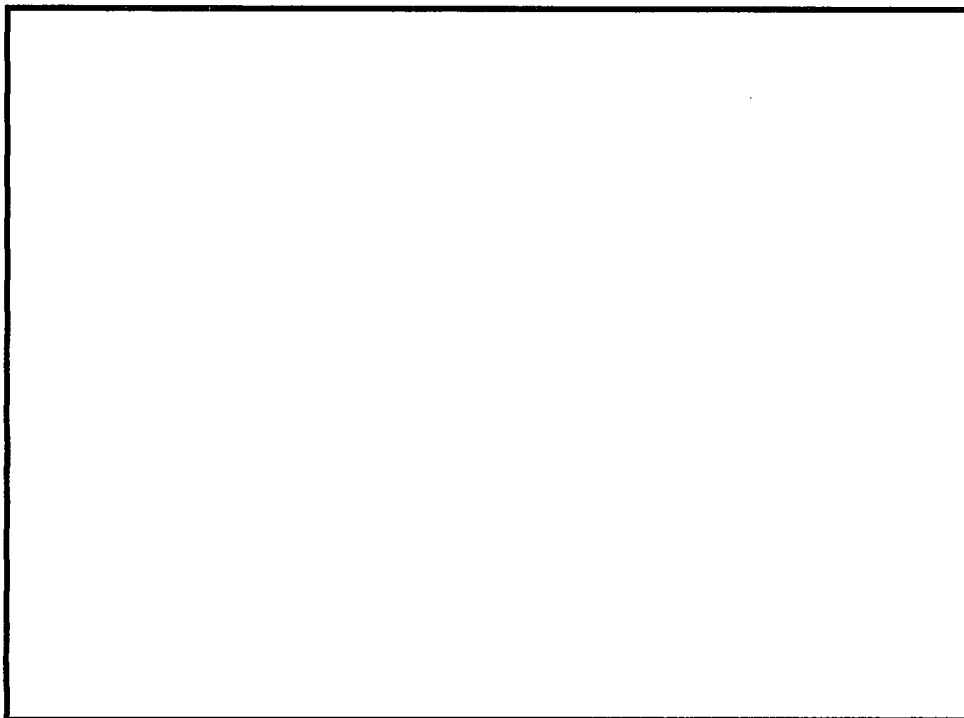
05-1810

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento
C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

371

NIT : 800178087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 93,161
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001010 00000000
Fecha (AND): 2005-01-12 16:55:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 147

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	26028759	01/12/2004	23,220,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

X
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 890176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 674
FECHA : ENERO 4 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001010 00000000 Folios: 147
Fecha (AMD): 2005-01-12 16:55:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028773	04/01/2005	1,747,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 21,000.00

SON: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Folio 5 tarjeta
amarilla
llz Enero/05

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 January 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/006899 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00,
33/14, 45/06, A61P 1/12

Eva-Karin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431
83 Mölndal (SE). SÖDERLIND, Erik [SE/SE]; As-
traZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/002978

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
Merreside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB).

(22) International Filing Date: 9 July 2003 (09.07.2003)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0216321.0 13 July 2002 (13.07.2002) GB

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM,
GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only): ASTRAZENECA
AB [SE/SE]; Sodertälje, S-151 85 (SE).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NR, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED (GB/GB); 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANDERHEG,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMBINATION OF AN IBAT INHIBITOR AND A METAL SALT FOR THE TREATMENT OF DIARRHOEA

(57) Abstract: A combination comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, is described. Compositions containing this combination and uses of the combination are also described.

WO 2004/006899 A1

COMBINATION OF AN IBAT INHIBITOR AND A METAL SALT FOR THE TREATMENT OF DIARRHOEA

The present invention relates to combination treatments comprising a metal salt and compounds that possess ileal bile acid transport (IBAT) inhibitory activity wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon. These combination treatments are useful in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an effective amount an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a warm-blooded animal, such as man. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing these combinations and to their use in the manufacture of medicaments. These combinations have value in the treatment of disease states associated with hyperlipidaemic conditions.

It is well-known that hyperlipidaemic conditions associated with elevated concentrations of total cholesterol and LDL cholesterol are major risk factors for cardiovascular atherosclerotic disease (Circulation 1999, 100, 1930-1938 and Circulation, 1999, 100, 1134-46). To reduce the risk and the total mortality due to cardiovascular disease, the reduction of plasma lipids, particularly LDL cholesterol, is now recognized as an important therapeutic goal (N Engl J Med. 1995; 332:5, 12-21).

Interfering with the circulation of bile acids within the lumen of the intestinal tracts has also been found to reduce the level of cholesterol. Bile acids are synthesized in the liver from cholesterol and secreted into the bile. They are actively recycled (>95%) from the small intestine back to the liver. Previous established therapies have involved, for example, treatment with bile acid binders, such as resins. Frequently used bile acid binders are for instance cholestyramine and cholestipol.

Another proposed therapy (Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) involves the treatment with substances with an IBAT inhibitory effect. Theoretically, IBAT inhibitors should have similar therapeutic effect as the resins but they might also be expected to have attractive advantages. First, it should be possible to administer IBAT inhibitors as tablets at the same dose intervals as statins. Second, a direct inhibition of the transport of bile acids across the ileum should be advantageous in situations when IBAT is upregulated. However, available data on the effects of IBAT inhibitors is limited. Several IBAT agents have previously been shown to promote the faecal excretion of bile acids and to reduce plasma cholesterol. The proposed mechanism for the hypolipidaemic action of these

K6

compounds is by an induced number of hepatic LDL receptors due to the increased consumption of hepatic cholesterol caused by a compensatory increased bile acid synthesis (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 1304-11).

5 However, bile acids that are not recycled in the intestines induce irritation of the intestinal luminal surfaces, at least at higher concentrations. This is seen for example in chronic diarrhoea, and in post infectious diarrhoea with deficient uptake of bile acids, after continuous bile acid secretion following cholecystectomy and after resection of the distal ileum. *In vivo* dosing of IBAT compounds may give rise to these side effects either in certain patients or at high enough doses, i.e. irritation of the intestine would be induced, resulting in
10 diarrhoea. The present invention ameliorates this problem.

Furthermore, if chronic diarrhoea was a side effect, then it is possible that these compounds would not be suitable for administering to patients at all (or at least at high enough doses to give a therapeutic effect), despite their efficacy. The present invention therefore provides the additional advantage that it opens up treatment with an IBAT inhibitor
15 to a particular patient population where it might otherwise have not been possible to use these compounds.

Patients suffering from bile acid induced diarrhoea caused by intestinal bypass for example have previously been treated with large doses (2-4 g) of a calcium salt (Reference: Steinbach et al Eur. J of Gastroenterology & Hepatology 1996, 8:559-562). A 2-4 g dose of
20 a salt is too large for convenient dosing regimen, and patient compliance with this regime would be in doubt. This dose is also too large to make a single tablet made up of the IBAT inhibitor and the salt, which is one aspect of the present invention. A formulation which delivers the metal salt with a targeted release to the terminal ileum, caecum and/or the colon would allow a much lower dose of the salt to be used because there will be no loss of the
25 metal salt due to absorption or binding to other components in the small intestine. Therefore it should be possible to formulate a convenient combination regimen, either a single combination tablet or otherwise.

In the literature IBAT inhibitors are often referred to by different names. It is to be understood that where IBAT inhibitors are referred to herein, this term also encompasses
30 compounds known in the literature as:

- i) ileal apical sodium co-dependent bile acid transporter (ASBT) inhibitors;
- ii) bile acid transporter (BAT) inhibitors;
- iii) ileal sodium/bile acid cotransporter system inhibitors;

- iv) apical sodium-bile acid cotransporter inhibitors;
- v) ileal sodium-dependent bile acid transport inhibitors;
- vi) bile acid reabsorption (BARI's) inhibitors; and
- vii) sodium bile acid transporter (SBAT) inhibitors;

5 where they act by inhibition of IBAT.

Accordingly the present invention provides a combination which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon.

10 The present inventors have found that there are at least two mechanisms behind the calcium induced bile acid binding. Firstly, bile acids may adsorb to calcium phosphate particles, and, secondly, unconjugated bile acids may form insoluble calcium salts of bile acids.

Herein, where the term "combination" is used it is to be understood that this refers to
15 simultaneous, separate or sequential administration. In one aspect of the invention "combination" refers to simultaneous administration. In another aspect of the invention "combination" refers to separate administration. In a further aspect of the invention "combination" refers to sequential administration. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the
20 benefit of the combination.

The combination of the present invention may either be in the form of a fixed combination with the IBAT inhibitor, in which case both the IBAT inhibitor and the metal salt are formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, or a free combination wherein only the metal salt is formulated to release in the terminal ileum,
25 caecum and/or the colon.

In one aspect, the metal salt is formulated to release in the terminal ileum. In a further aspect the metal salt is formulated to release in the caecum. In another aspect of the invention, the metal salt is formulated to release in the colon. In one aspect, the metal salt is formulated to release in the terminal ileum and the caecum. In a further aspect the metal salt is formulated
30 to release in the caecum and the colon. In another aspect of the invention, the metal salt is formulated to release in the terminal ileum and the colon. In another aspect of the invention the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and the colon.

27

In another aspect where the metal salt is formulated to release in a specified site, i.e. the terminal ileum, caecum and/or the colon, particularly greater than 50% of the metal salt is released here. More particularly this is greater than 70%. More particularly this is greater than 90%. More particularly this is greater than 95%. More particularly this is greater than 99%.

5 Suitable metals in the metal salt include any pharmaceutically acceptable multivalent metal ion. In one aspect of the invention these metals are calcium, aluminium, iron, copper, zinc, magnesium, manganese or tin salts. In another aspect of the invention these metals are Ca(II), Al(III), Fe(II), Fe(III), Cu(II), Zn(II), Mg(II), Mn(II) or Sn(II) salts. In a further aspect of the invention the metal in the metal salt is calcium. In another aspect the metal in the metal
10 salt is Ca(II). The salt may be any suitable pharmaceutically acceptable salt. In one aspect the salt is acetate, ascorbate, carbonate, chloride, citrate, gluconate, lactate, nitrate, oxalate, phosphate or sulphate. Suitable metal salts include calcium phosphate, calcium lactate, calcium carbonate, calcium gluconate and calcium acetate, particularly calcium phosphate.

It is to be understood that the combination of the present invention includes the
15 situation where there is one metal salt in the combination with the IBAT inhibitor. In addition the combination of the present invention includes the situation where there are one or more metal salts in the combination with the IBAT inhibitor. In this case the salts may be one or more different salts of the same metal, one or more of the same salt of different metals or one or more different salts of different metals.

20 Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533,
25 DE 19825804, and EP 864 582 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference. Particularly the named examples of these patent applications are incorporated herein by reference. More particularly claim 1 of these patent application are incorporated herein by reference.

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described
30 in WO 94/24087, WO98/07749, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570, WO01/68096, WO 01/68637, WO 02/08211, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 869 121 and EP 1 070 703.

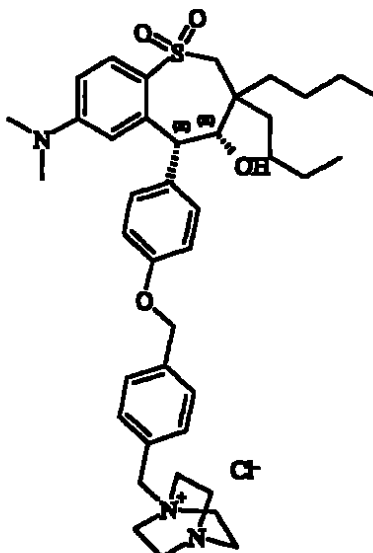
Particularly the named examples of these patent applications are incorporated herein by reference. More particularly claim 1 of these patent application are incorporated herein by reference.

Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are
5 benzothiepines, and the compounds described in the claims, particularly claim 1, of WO 00/01687, WO 96/08484 and WO 97/33882 are incorporated herein by reference. Other suitable classes of IBAT inhibitors are the 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

10 One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is (3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β -D-glucopyranosiduronic acid (EP 864 582).

A further suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is S-8921 (EP 597 107).

15 A further suitable IBAT inhibitor is the compound:

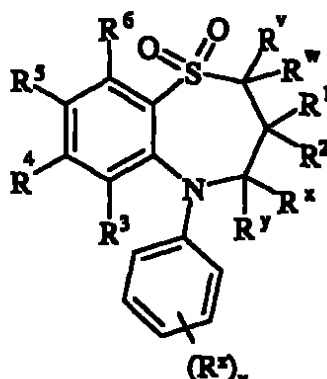


WO 99/32478

Other suitable IBAT inhibitors are those described in WO 01/66533. A particular
compound of the invention is selected from any one of Example 1-39 of WO 01/66533, or a
20 pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the
compounds of Examples 1-39 are incorporated herein by reference. Claims 1-6 of WO
01/66533 are also incorporated herein by reference.

8

Additional suitable IBAT inhibitors are those described in WO 02/50051. Additional suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (AI):



(AI)

wherein:

R^v and R^w are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

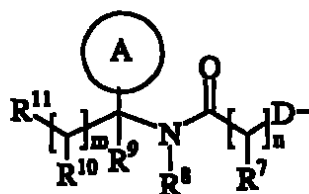
R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkyl;

R^x and R^y are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl, or one of R^x and R^y is hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is hydroxy or C_{1-6} alkoxy;

R^z is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, ureido, N' -(C_{1-6} alkyl)ureido, N -(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N' -(C_{1-6} alkyl) $_2$ ureido, N' -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N' -(C_{1-6} alkyl) $_2$ - N -(C_{1-6} alkyl)ureido, N -(C_{1-6} alkyl)sulphonamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphonamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (AIA):



(AIA)

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C_{1-6} alkyl,

C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino, C₁₋₄alkanoylamino, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl and *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl; wherein R³ and R⁶ and the other of R⁴ and R⁵ may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁶;

D is -O-, -N(R⁸)-, -S(O)_b- or -CH(R⁸)-; wherein R⁸ is hydrogen or C₁₋₄alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁷;

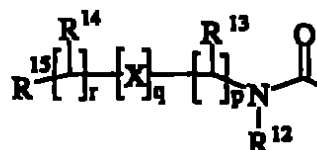
10 R⁷ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁷ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁸;

R⁸ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R⁹ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

15 R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹⁰ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁹;

R¹¹ is carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) or -P(O)(OR^c)(R^d) wherein R^c and R^d are independently selected from C₁₋₄alkyl; or R¹¹ is a group of formula (AIB):



20 (AIB)

wherein:

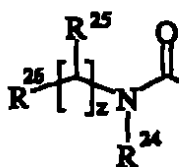
X is -N(R⁹)-, -N(R⁹)C(O)-, -O-, and -S(O)_a-; wherein a is 0-2 and R⁹ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

25 R¹³ and R¹⁴ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl or R²³; wherein said C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R²⁰;

30 R¹⁵ is carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^f) or -P(O)(OR^e)(R^f) wherein R^e and R^f are independently selected from C₁₋₄alkyl; or R¹⁵ is a group of formula (AIC):

- 8 -



(AIC)

wherein:

- R^{24} is selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- 5 R^{25} is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl or R^{27} ; wherein said C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R^{28} ;
- R^{26} is selected from carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ or $-P(O)(OR^a)(R^b)$ wherein R^a and R^b are
- 10 independently selected from C_{1-6} alkyl;
- p is 1-3; wherein the values of R^{13} may be the same or different;
- q is 0-1;
- r is 0-3; wherein the values of R^{14} may be the same or different;
- m is 0-2; wherein the values of R^{10} may be the same or different;
- 15 n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;
- z is 0-3; wherein the values of R^{25} may be the same or different;
- R^{16} , R^{17} and R^{18} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) $_a$
- 20 wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^{16} , R^{17} and R^{18} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{21} ;
- R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} and R^{28} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) $_a$
- 25 wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl, carbocyclyl, heterocyclyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono,
- 30 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ or $-P(O)(OR^a)(R^b)$, wherein R^a and R^b are

independently selected from C₁₋₆alkyl; wherein R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ and R²⁸ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R²²;

R²¹ and R²² are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphanyl, mesyl, *N*-methylsulphamoyl and *N,N*-dimethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

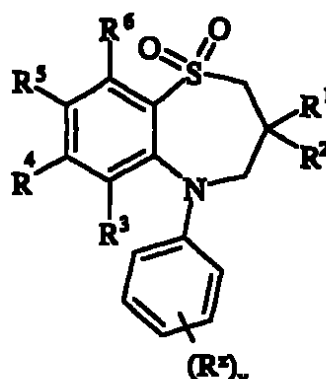
10 Additionally suitable IBAT inhibitor are selected from any one of Example 1-120 of WO 02/50051, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-120 are incorporated herein by reference. Claims 1-14 of WO 02/50051 are also incorporated herein by reference. Particular compounds of formula (AI) are:

- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
20 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
25 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
30 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxypentyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

10

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-2-fluorobenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{(R)-1-[*N''*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]-2-hydroxyethyl}carbamoyl)benzyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-((ethoxy)(methyl)phosphorylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(hydroxy)(methyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)benzyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-methylthio-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(methyl)(ethyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(methyl)(hydroxy)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[(R)-*N'*-(2-methylsulphinyl-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- and
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Additional suitable IBAT inhibitors are those described in WO 03/020710. Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (BI):



(BI)

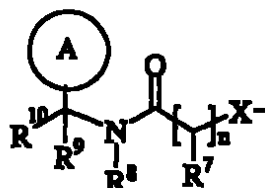
wherein:

One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

R^3 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (BIA):



(BIA)

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{17} ;

7 11

X is $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{S}(\text{O})_b-$ or $-\text{CH}(\text{R}^a)-$; wherein R^a is hydrogen or C_{1-6} alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{18} ;

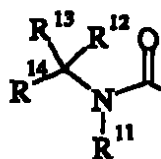
5 R^7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{19} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-\text{NH}-$ group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{20} ;

R^8 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

10 R^9 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{10} is hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ amino, N,N,N -(C_{1-10} alkyl) $_3$ ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-10} alkyl $\text{S}(\text{O})_a$ wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ sulphamoylamino, C_{1-10} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclyl C_{1-10} alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene) $_r$ - R^{21} -(C_{1-10} alkylene) $_q$ - or

20 heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene) $_r$ - R^{22} -(C_{1-10} alkylene) $_q$ -; wherein R^{10} is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{23} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-\text{NH}-$ group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{24} ; or R^{10} is a group of formula (BIB):



(BIB)

25

wherein:

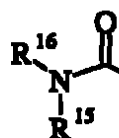
R^{11} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{12} and R^{13} are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ amino, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-10} alkyl $\text{S}(\text{O})_a$

30

wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{12} and R^{13} may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{25} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{26} ;

- R^{14} is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂amino, N,N,N -(C_{1-10} alkyl)₃ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O) _{n} wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, C_{1-10} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclyl C_{1-10} alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene) _{r} - R^{27} -(C_{1-10} alkylene) _{r} - or heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene) _{r} - R^{28} -(C_{1-10} alkylene) _{r} ; wherein R^{14} may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{29} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{30} ; or R^{14} is a group of formula (BIC):



(BIC)

- R^{15} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;
 R^{16} is hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^{16} may be optionally substituted on carbon by one or more groups selected from R^{31} ;
 n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;
 R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} or R^{31} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂amino, N,N,N -(C_{1-10} alkyl)₃ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O) _{n} wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, C_{1-10} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl,

3/12

carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl,
 carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_p-R³²-(C₁₋₁₀alkylene)_q- or
 heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R³³-(C₁₋₁₀alkylene)_s; wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁴, R²⁹ or R³¹
 may be independently optionally substituted on carbon by one or more R³⁴; and wherein if
 5 said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a
 group selected from R³⁵;

R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² or R³³ are independently selected from -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-,
 -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- or -C(O)NR³⁶-; wherein R³⁶ is
 selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl, and x is 0-2;

10 p, q, r and s are independently selected from 0-2;

R³⁴ is selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carbamoyl,
 mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy,
 vinyl, allyl, ethynyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino,
 dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl,
 15 mesyl, *N*-methylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N*-methylsulphamoylamino and
N,N-dimethylsulphamoylamino;

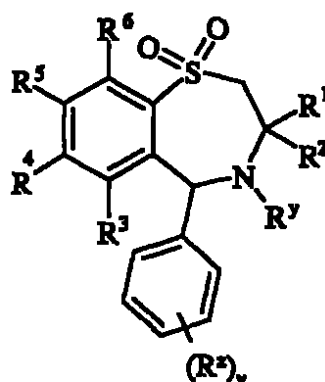
R²⁹, R²⁴, R²⁶, R³⁰ or R³⁵ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl,
 C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;
 20 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Further suitable IBAT inhibitors are selected from any one of Example 1-44 of WO
 03/020710, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug
 thereof, and the compounds of Examples 1-44 are incorporated herein by reference. Claims 1-
 10 of WO 03/020710 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor
 25 selected from WO 03/020710 is any one of:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-
 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-
 30 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-(S)-1-carbamoyl-2-
 hydroxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(hydroxycarbamoylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(*N'*-pyrimidin-2-ylureido)ethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 5 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(*N'*-pyridin-2-ylureido)ethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(1-*t*-
 10 butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 15 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methoxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-aminoethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 20 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(piperidin-4-ylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; or
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-*N,N*-dimethylaminosulphamoyl)ethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 25 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Additional suitable IBAT inhibitors are those described in WO 03/022825. Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (CI):



(CI)

wherein:

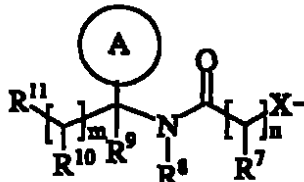
One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected
 5 from C_{1-6} alkyl;

R^7 is selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{1-6} alkanoyloxy;

R^8 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl,
 10 N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (CIA):



(CIA)

15

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl,
 20 N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ;

X is -O-, -N(R^8)-, -S(O) $_b$ - or -CH(R^8)-; wherein R^8 is hydrogen or C_{1-6} alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁷;

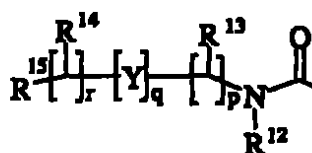
R⁷ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁷ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁸;

5 R⁸ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R⁹ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹⁰ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁹;

10 R¹¹ is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^e)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^d) or -P(O)(OR^e)(R^d) wherein R^e and R^d are independently selected from C₁₋₄alkyl; or R¹¹ is a group of formula (CIB):



(CIB)

wherein:

15 Y is -N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -O-, and -S(O)_a-; wherein a is 0-2 and R^a is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

20 R¹³ and R¹⁴ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹³ and R¹⁴ may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R²⁰;

R¹⁵ is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^f) or -P(O)(OR^e)(R^f) wherein R^e and R^f are independently selected from C₁₋₄alkyl;

p is 1-3; wherein the values of R¹³ may be the same or different;

25 q is 0-1;

r is 0-3; wherein the values of R¹⁴ may be the same or different;

m is 0-2; wherein the values of R¹⁰ may be the same or different;

n is 1-3; wherein the values of R⁷ may be the same or different;

30 R¹⁶, R¹⁷ and R¹⁸ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphyamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, N-(C₁₋₄alkyl)amino, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂amino,

C_{1-4} alkanoylamino, $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl$ and $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2sulphamoyl$; wherein R^{16} , R^{17} and R^{18} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{21} ;

- 5 R^{19} and R^{20} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}alkanoyloxy$, $N-(C_{1-4}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2amino$, $C_{1-4}alkanoylamino$, $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl$,
10 $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2sulphamoyl$, carbocyclyl, heterocyclyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ or $-P(O)(OR^a)(R^b)$, wherein R^a and R^b are independently selected from $C_{1-6}alkyl$; wherein R^{19} and R^{20} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ;

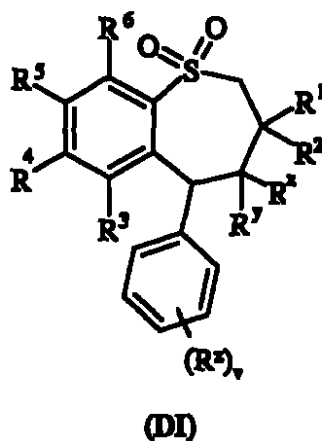
- R^{21} and R^{22} are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido,
15 amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, N -methylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphanyl, mesyl, N -methylsulphamoyl and N,N -dimethylsulphamoyl;
20 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

- A particular IBAT inhibitor is one selected from Example 1-7 of WO 03/022825, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-7 are incorporated herein by reference. Claims 1-8 of WO 03/022825 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected
25 from WO 03/022825 is any one of:

- 1,1-dioxo-3(R)-3-butyl-3-ethyl-5-(R)-5-phenyl-8-[$N-(R)-\alpha$ -carboxybenzyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-[$N-(R)-\alpha$ -carboxybenzyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
30 1,1-dioxo-3(R)-3-butyl-3-ethyl-5-(R)-5-phenyl-8-[$N-(R)-\alpha$ -[N -(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-[$N-(R)-\alpha$ -[N -(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;

- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-bromo-8-(*N*-(*R*)- α -[*N*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(*S*)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(*S*)-5-phenyl-7-bromo-8-(*N*-(*R*)- α -[*N*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(*R*)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(*R*)-5-phenyl-7-bromo-8-(*N*-(*R*)- α -[*N*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 10 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine ammonia salt;
- 15 1,1-dioxo-3-(*S*)-3-ethyl-3-butyl-5-(*S*)-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine diethylamine salt; and
- 1,1-dioxo-3-(*R*)-3-ethyl-3-butyl-5-(*R*)-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine diethylamine salt;
- 20 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Additional IBAT inhibitors are those described in WO 03/022830. Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (DI):



15
19

wherein:

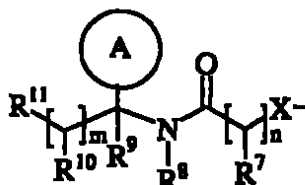
One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

R^x and R^y are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2;

R^z is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl; C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (DIA):



(DIA)

R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl)₂sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ;

X is -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- or -CH(R^a)-; wherein R^a is hydrogen or C_{1-6} alkyl and b is 0-2;

Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{17} ;

R^7 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{18} ;

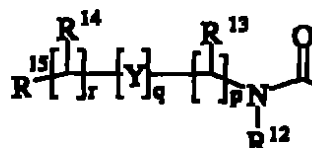
R^8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^9 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{10} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{10} is optionally substituted by one or more substituents selected from R^{19} ;

R^{11} is carboxy, sulphy, sulphony, phosphono, $-P(O)(OR^e)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ or $-P(O)(OR^e)(R^d)$ wherein R^e and R^d are independently selected from

5 C_{1-6} alkyl; or R^{11} is a group of formula (DIB):



(DIB)

wherein:

10 Y is $-N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-O-$, and $-S(O)_a-$; wherein a is 0-2 and R^a is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{12} is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{13} and R^{14} may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R^{20} ;

15 R^{15} is carboxy, sulphy, sulphony, phosphono, $-P(O)(OR^f)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ or $-P(O)(OR^f)(R^e)$ wherein R^e and R^f are independently selected from C_{1-6} alkyl;

p is 1-3; wherein the values of R^{13} may be the same or different;

q is 0-1;

20 r is 0-3; wherein the values of R^{14} may be the same or different;

m is 0-2; wherein the values of R^{10} may be the same or different;

n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;

25 R^{16} , R^{17} and R^{18} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2amino$, $C_{1-4}alkanoylamino$, $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-4}alkyl)sulphy$ and $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2sulphy$; wherein R^{16} , R^{17} and R^{18} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{21} ;

30 R^{19} and R^{20} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy,

C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino, C₁₋₄alkanoylamino, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₄alkylS(O)_a, wherein *a* is 0 to 2, C₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl, carbocyclyl, heterocyclyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) or -P(O)(OR^a)(R^b), wherein R^a and R^b are independently selected from C₁₋₆alkyl; wherein R¹⁹ and R²⁰ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R²²;

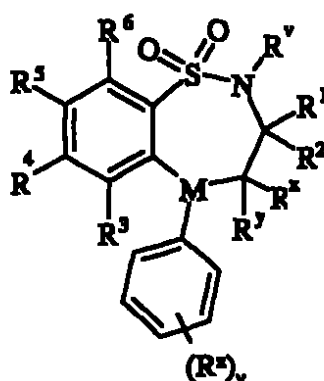
R²¹ and R²² are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphanyl, mesyl, *N*-methylsulphamoyl and *N,N*-dimethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

A particular IBAT inhibitor is selected from any one of Example 1-4 of WO 03/022830, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-4 are incorporated herein by reference. Claims 1-8 of WO 03/022830 are also incorporated herein by reference. A IBAT inhibitor selected from WO 03/022830 is any one of:

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(*N*-{(R)-α-[*N*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine
1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(*N*-{(R)-α-[*N*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine ammonia salt
1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(*N*-[α-(carboxy)-2-fluorobenzyl]carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine; and
1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(*N*-[1-(carboxy)-1-(thien-2-yl)methyl]carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Additional suitable IBAT inhibitors are those described in WO 03/022886. Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (EI):



(EI)

wherein:

R^v is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

- 5 One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

R^3 and R^7 are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2;

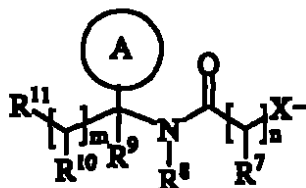
- 10 M is selected from -N- or -CH-;

R^4 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl,

- 15 N -(C_{1-6} alkyl)sulphonoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphonoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (EIA):



(EIA)

- 20 R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl,

N-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl and *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl; wherein R³ and R⁶ and the other of R⁴ and R⁵ may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁶;

X is -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- or -CH(R^a)-; wherein R^a is hydrogen or C₁₋₆alkyl and b is 0-2;

5 Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁷;

R⁷ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁷ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁸;

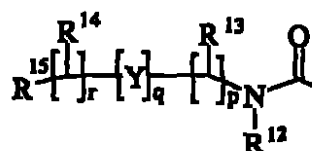
R⁸ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

10 R⁹ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

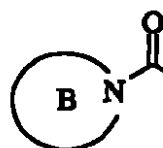
R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹⁰ is optionally substituted by one or more substituents selected from R¹⁹;

R¹¹ is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^d) or -P(O)(OR^e)(R^d) wherein R^c and R^d are independently selected from

15 C₁₋₆alkyl; or R¹¹ is a group of formula (EIB) or (EIC):



(EIB)



(EIC)

wherein:

Y is -N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)(CR^bR^b), -N(R^a)C(O)-, -O-, and -S(O)_a-;

20 wherein a is 0-2, v is 1-2, R^a and R^b are independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl optionally substituted by R²⁶ and R^a is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; and when q is 0, R¹⁴ may additionally be selected from hydroxy; wherein R¹³ and R¹⁴ may be independently optionally substituted by one or more substituents selected from R²⁰;

25

R¹⁵ is carboxy, sulphy, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^f) or -P(O)(OR^e)(R^f) wherein R^e and R^f are independently selected from C₁₋₆alkyl;

30 p is 1-3; wherein the values of R¹³ may be the same or different;

q is 0-1;

r is 0-3; wherein the values of R^{14} may be the same or different;

m is 0-2; wherein the values of R^{10} may be the same or different;

n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;

Ring B is a nitrogen linked heterocyclyl substituted on carbon by one group selected from R^{23} , and optionally additionally substituted on carbon by one or more R^{24} ; and wherein if said nitrogen linked heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{25} ;

R^{16} , R^{17} and R^{18} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) _{a} , wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-4} alkyl)₂sulphamoyl; wherein R^{16} , R^{17} and R^{18} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{21} ;

R^{19} , R^{20} , R^{24} and R^{26} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂amino, C_{1-4} alkanoylamino, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O) _{a} , wherein a is 0 to 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl)₂sulphamoyl, carbocyclyl, heterocyclyl, benzyloxycarbonylamino, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, -P(O)(OR ^{a})(OR ^{b}), -P(O)(OH)(OR ^{a}), -P(O)(OH)(R ^{a}) or -P(O)(OR ^{a})(R ^{b}), wherein R ^{a} and R ^{b} are independently selected from C_{1-4} alkyl; wherein R^{19} , R^{20} , R^{24} and R^{26} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ;

R^{21} and R^{22} are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, N -methylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, N -methylsulphamoyl and N,N -dimethylsulphamoyl;

R^{23} is carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, -P(O)(OR ^{a})(OR ^{b}), -P(O)(OH)(OR ^{a}), -P(O)(OH)(R ^{a}) or -P(O)(OR ^{a})(R ^{b}) wherein R ^{a} and R ^{b} are independently selected from C_{1-4} alkyl;

R^{25} is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

- 5 A particular IBAT inhibitor is selected from any one of Example 1-39 of WO 03/022286, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-39 are incorporated herein by reference. Claims 1-10 of WO 03/022286 are also incorporated herein by reference. A IBAT inhibitor selected from WO 03/022286 is any one of:
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(R)-1-carboxy-2-methylthio-ethyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 15 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(S)-1-carboxy-2-methylpropyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(S)-1-carboxybutyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 20 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(S)-1-carboxypropyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(S)-1-carboxyethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N -{(R)- α -[N -{(S)-1-carboxyethyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(R)-1-carboxy-2-methylthioethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(S)-1-[*N*-{(S)-2-hydroxy-1-carboxyethyl}carbamoyl]propyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

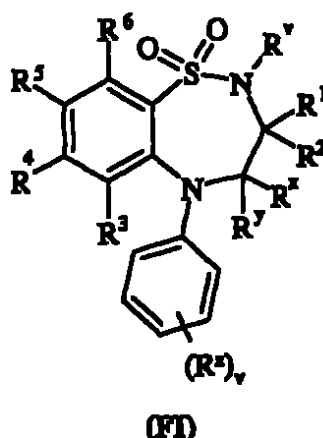
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(S)-1-carboxy-2-methylpropyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(S)-1-carboxypropyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; and

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-{(R)- α -carboxy-4-hydroxybenzyl}carbamoylethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have the following structure of formula (FFI):



wherein:

R^7 is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

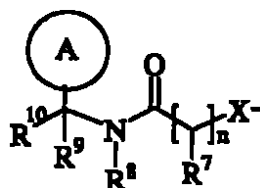
R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, *N*-(C_{1-6} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2;

R^2 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl,

5 N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl;

v is 0-5;

one of R^4 and R^5 is a group of formula (FIA):



(FIA)

10 R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl,

15 N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^3 and R^6 and the other of R^4 and R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{17} ;

X is -O-, -N(R^a)-, -S(O) $_b$ - or -CH(R^a)-; wherein R^a is hydrogen or C_{1-6} alkyl and b is 0-2;

20 Ring A is aryl or heteroaryl; wherein Ring A is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{18} ;

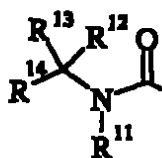
R^7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{19} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{20} ;

25 R^8 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^9 is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{10} is hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ amino, 30 N,N,N -(C_{1-10} alkyl) $_3$ ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl,

- N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, C₁₋₁₀alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R²¹-(C₁₋₁₀alkylene)_r or heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R²²-(C₁₋₁₀alkylene)_r; wherein R¹⁰ is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²³; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁴; or R¹⁰ is a group of formula (FIB):



10

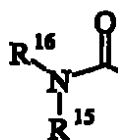
(FIB)

wherein:

- R¹¹ is hydrogen or C₁₋₆alkyl;
 R¹² and R¹³ are independently selected from hydrogen, halo, carbamoyl, sulphamoyl, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkanoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹² and R¹³ may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁶;
 R¹⁴ is selected from hydrogen, halo, carbamoyl, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkanoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R²⁷-(C₁₋₁₀alkylene)_r or heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀alkylene)_r; wherein R¹⁴ may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²⁹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R³⁰; or R¹⁴ is a group of formula (FIC):

30

- 30 -



(FIC)

R^{15} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{16} is hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^{16} may be optionally substituted on carbon by one or more groups selected from R^{31} ;

n is 1-3; wherein the values of R^7 may be the same or different;

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} or R^{31} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂amino, N,N,N -(C_{1-10} alkyl)₃ammonio, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O) _{a} wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, C_{1-10} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclyl C_{1-10} alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C_{1-10} alkyl,

carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene) _{p} - R^{32} -(C_{1-10} alkylene) _{q} or heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene) _{r} - R^{33} -(C_{1-10} alkylene) _{s} ; wherein R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} or R^{31} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{34} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{35} ;

R^{21} , R^{22} , R^{27} , R^{28} , R^{32} or R^{33} are independently selected from -O-, -NR³⁶-, -S(O) _{x} -, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- or -C(O)NR³⁶-; wherein R^{36} is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl, and x is 0-2;

p , q , r and s are independently selected from 0-2;

R^{34} is selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, N -methylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, N -methylsulphamoyl, N,N -dimethylsulphamoyl, N -methylsulphamoylamino and N,N -dimethylsulphamoylamino;

R^{28} , R^{24} , R^{26} , R^{30} or R^{32} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

5 Suitable IBAT inhibitors having the above structure are selected from any one of:

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N$ -(R)- α -[N -(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N$ -(R)- α -[N -(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N$ -(R/S)- α -[N -[1-(R)-2-(S)-1-hydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-yl]carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine (both enantiomers);

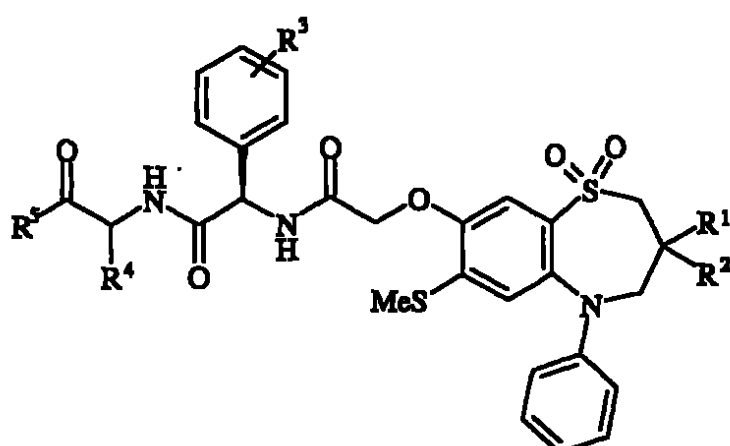
15 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N$ -(R)- α -[N -(2-(S)-[N -(carbamoylmethyl)carbamoyl]pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N$ -(R)- α -[N -[2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)ethyl]carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; or

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N$ -(R)- α -[N -(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahydroxytetrahydropyran-2-ylmethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

25 Further suitable IBAT inhibitors include a compound of formula (GI):



(GD)

wherein:

R¹ and R² are independently selected from C₁₋₄alkyl;

5 R^3 is hydrogen, hydroxy or halo;

R⁴ is C₁₋₄alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy and methylS(O)_n wherein a is 0-2

R⁵ is hydroxy or HOC(O)CH(R⁶)NH-

R⁶ is selected from hydrogen and C₁₋₃alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy and methylS(O)_a wherein a is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;

with the proviso that when R¹ and R² are both butyl, R⁵ is hydroxy and R⁴ is methylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, 2-methylthioethyl, hydroxymethyl, methoxymethyl; R³ is not hydrogen; and with the proviso that when R¹ and R² are both butyl,

15 R^3 is $\text{HOC(O)CH(R}^6\text{)NH-}$, R^6 is hydroxymethyl and R^4 is hydroxymethyl; R^3 is not hydrogen.

Suitable IBAT inhibitors having the above structure are selected from any one of:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)-α-[N'-(S)-1-carboxyethyl]carbamoyl]benzyl]carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-α-[N'-(S)-1-carboxypropyl]

20 carbamoyl]benzyl]carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)-α-[N'-(S)-1-carboxybutyl] carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxy-2-

methylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-

- methylbutyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-
 methylbutyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-
 5 hydroxypropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-
 mesylethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-
 10 methylsulphonylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-
 mesylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxyethyl)
 15 carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxypropyl)
 carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxybutyl)
 carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-
 methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-
 methylbutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 25 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-
 methylbutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-
 30 hydroxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-
 hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-

22

benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methylthioethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methylsulphinylethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-mesyloethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-

10 benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methoxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-

15 methylthiopropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-methylsulphonylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; or

20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-mesylopropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

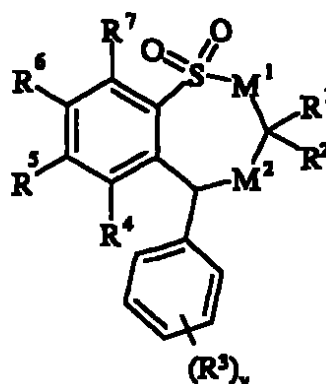
Additional suitable IBAT inhibitors having the above structure are selected from:

25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; or

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine.

30 Further suitable IBAT inhibitors are those having the structure (III):

- 35 -



(HI)

wherein

M^1 is $-CH_2-$ or $-NR^{21}-$;

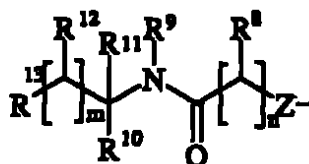
5 M^2 is $-CR^{22}R^{23}-$ or $-NR^{24}-$; provided that if M^1 is $-NR^{21}-$, M^2 is $-CR^{22}R^{23}-$;

One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl;

R^3 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkanoylamino$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulphamoyl$ and $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulphamoyl$;

v is 0-5;

one of R^5 and R^6 is a group of formula (HIA):



(HIA)

R^4 and R^7 and the other of R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkanoylamino$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulphamoyl$ and $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulphamoyl$; wherein R^4 and R^7 and the other of R^5 and R^6 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{25} ;

23

Z is -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- or -CH(R^a)-; wherein R^a is hydrogen or C₁₋₆alkyl and b is 0-2;

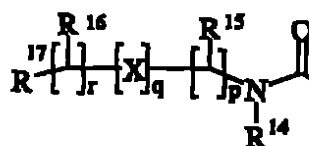
R⁸ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁸ may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²⁶; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁷;

R⁹ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; or R¹⁰ and R¹¹ together form C₂₋₆alkylene; wherein R¹⁰ and R¹¹ or R¹⁰ and R¹¹ together may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R²⁸; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by one or more R²⁹;

R¹² is hydrogen, C₁₋₄alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹² may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R³⁰; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by one or more R³¹;

R¹³ is hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkoxy, C₁₋₁₀alkoxycarbonyl, C₁₋₁₀alkanoyl, C₁₋₁₀alkanoyloxy, N-(C₁₋₁₀alkyl)amino, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂amino, N,N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₃ammonio, C₁₋₁₀alkanoylamino, N-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, N-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, N-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino, N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, C₁₋₁₀alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclic group, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_e-R³²-(C₁₋₁₀alkylene)_f or heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_e-R³³-(C₁₋₁₀alkylene)_f; wherein R¹³ may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R³⁶; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R³⁷; or R¹³ is a group of formula (HIB):



(HIB)

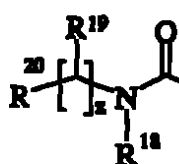
wherein:

X is $-N(R^{38})$ -, $-N(R^{38})C(O)$ -, $-O$ -, and $-S(O)_a$ -; wherein a is 0-2 and R^{38} is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^{14} is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

- 5 R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, 10 N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, carbocyclyl or heterocyclic group; wherein R^{15} and R^{16} may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{41} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-NH-$ group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{42} ;

- R^{17} is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, 15 mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} alkanoyl, C_{1-10} alkanoyloxy, N -(C_{1-10} alkyl)amino, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂amino, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, C_{1-10} alkoxycarbonyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphamoylamino, 20 N,N -(C_{1-10} alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl, carbocyclyl C_{1-10} alkyl, heterocyclic group, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_n- R^{43} -(C_{1-10} alkylene)_n or heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_n- R^{44} -(C_{1-10} alkylene)_n; wherein R^{17} may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{47} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-NH-$ group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from 25 R^{48} ; or R^{17} is a group of formula (HIC):



(HIC)

wherein:

R^{18} is selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl;

- 30 R^{19} is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl,

- C_{1-6} alkanoyloxy, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkanoylamino$,
 $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2,
 $C_{1-6}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulphamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulphamoyl$, carbocyclyl or
 heterocyclic group; where R^{19} may be independently optionally substituted on carbon by one
 5 or more substituents selected from R^{51} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH-
 group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{52} ;
 R^{20} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto,
 sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, $C_{1-10}alkyl$, $C_{2-10}alkenyl$, $C_{2-10}alkynyl$, $C_{1-10}alkoxy$,
 $C_{1-10}alkoxycarbonyl$, $C_{1-10}alkanoyl$, $C_{1-10}alkanoyloxy$, $N-(C_{1-10}alkyl)amino$,
 10 $N,N-(C_{1-10}alkyl)_2amino$, $N,N,N-(C_{1-10}alkyl)_3ammonio$, $C_{1-10}alkanoylamino$,
 $N-(C_{1-10}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-10}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-10}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2,
 $N-(C_{1-10}alkyl)sulphamoyl$, $N,N-(C_{1-10}alkyl)_2sulphamoyl$, $N-(C_{1-10}alkyl)sulphamoylamino$,
 $N,N-(C_{1-10}alkyl)_2sulphamoylamino$, $C_{1-10}alkoxycarbonylamino$, carbocyclyl,
 carbocyclyl $C_{1-10}alkyl$, heterocyclic group, heterocyclyl $C_{1-10}alkyl$,
 15 carbocyclyl- $(C_{1-10}alkylene)_c-R^{53}-(C_{1-10}alkylene)_f$ or
 heterocyclyl- $(C_{1-10}alkylene)_g-R^{54}-(C_{1-10}alkylene)_h$; wherein R^{20} may be independently
 optionally substituted on carbon by one or more R^{57} ; and wherein if said heterocyclyl contains
 an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{58} ;
 p is 1-3; wherein the values of R^{15} may be the same or different;
 20 q is 0-1;
 r is 0-3; wherein the values of R^{16} may be the same or different;
 m is 0-2; wherein the values of R^{12} may be the same or different;
 n is 1-2; wherein the values of R^8 may be the same or different;
 z is 0-3; wherein the values of R^{19} may be the same or different;
 25 R^{21} is selected from hydrogen or $C_{1-6}alkyl$;
 R^{22} and R^{23} are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto,
 $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is
 0 to 2;
 R^{24} is selected from hydrogen, hydroxy, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxy$ and $C_{1-4}alkanoyloxy$;
 30 R^{25} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl,
 mercapto, sulphamoyl, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkanoyl$,
 $C_{1-4}alkanoyloxy$, $N-(C_{1-4}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2amino$, $C_{1-4}alkanoylamino$,
 $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2,

C₁₋₄alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl and *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl; wherein R²⁵, may be independently optionally substituted on carbon by one or more R⁶⁷;

R²⁶, R²⁸, R³⁰, R³⁶, R⁴¹, R⁴⁷, R⁵¹ and R⁵⁷ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl,

- 5 C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkoxy, C₁₋₁₀alkanoyl, C₁₋₁₀alkanoyloxy, C₁₋₁₀alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂amino, *N,N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₃ammonio, C₁₋₁₀alkanoylamino, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₁₀alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino,
- 10 *N,N*-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, C₁₋₁₀alkoxycarbonylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclic group, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_n-R⁵⁹-(C₁₋₁₀alkylene)_r or heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_n-R⁶⁰-(C₁₋₁₀alkylene)_r; wherein R²⁶, R²⁸, R³⁰, R³⁶, R⁴¹, R⁴⁷, R⁵¹ and R⁵⁷ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R⁶³; and
- 15 wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶⁴;

R²⁷, R²⁹, R³¹, R³⁷, R⁴², R⁴⁸, R⁵², R⁵⁸ and R⁶⁴ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, sulphamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyl, phenethyl, benzoyl, phenylsulphonyl and phenyl;

20 R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴, R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁹ and R⁶⁰ are independently selected from -O-, -NR⁶⁵-, -S(O)_x-, -NR⁶⁵C(O)NR⁶⁶-, -NR⁶⁵C(S)NR⁶⁶-, -OC(O)N=C-, -NR⁶⁵C(O)- or -C(O)NR⁶⁵-; wherein R⁶⁵ and R⁶⁶ are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl, and x is 0-2;

R⁶³ and R⁶⁷ are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxymethyl, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, *N*-methylsulphamoyl and *N,N*-dimethylsulphamoyl; and

- 30 e, f, g and h are independently selected from 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Additional suitable IBAT inhibitors having the above structure are selected from any one of:

L25

(+/-)-trans-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;

5 (+/-)-trans-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(N-{ α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]-2-fluorobenzyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiazepine; or

10 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(N-{1-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]-1-(cyclohexyl)methyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiazepine.

15 Compounds of formula (AI), (BI), (CI), (DI), (EI), (FI), (GI) and (HI) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof may be prepared by processes known in the art.

In a particular aspect of the invention an IBAT inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof is an IBAT inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 Suitable pharmaceutically acceptable salts of the above compounds, or other compounds disclosed herein, are, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric, acetate or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example 25 a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

30 The IBAT inhibitor compounds disclosed herein may be administered in the form of a pro-drug which is broken down in the human or animal body to give the parent compound. Examples of pro-drugs include *in vivo* hydrolysable esters and *in vivo* hydrolysable amides.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound containing carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal

body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₈cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

A suitable value for an *in vivo* hydrolysable amide of a compound containing a carboxy group is, for example, a *N*-C₁₋₆alkyl or *N,N*-di-C₁₋₆alkyl amide such as *N*-methyl, *N*-ethyl, *N*-propyl, *N,N*-dimethyl, *N*-ethyl-*N*-methyl or *N,N*-diethyl amide.

Experimental

The following four *in vitro* examples (Examples A-D) illustrate how calcium salts may be used for lowering the bile salt concentrations in aqueous solutions. These experiments illustrate the underlying mechanism for bile acid sequestering *in vivo*.

Example A Reduction of the concentration of taurocholic acid in simulated intestinal fluid caused by addition of calcium chloride

A solution simulating the human intestinal fluid in the fasted state, FaSSIF, was prepared by dissolving the following components in deionised water:

30	Sodium taurocholate	3.1	mM
	E-phosphatidylcholine	0.75	mM
	Sodium phosphate	28.7	mM
	Sodium chloride	105.8	mM

26

The pH was adjusted to 6.5.

A separate solution of calcium chloride was prepared by dissolving 149.2 mM of the salt in deionised water.

5 5.0 ml of FaSSIF was added to each of 7 glass vials. A known volume, varying from 0 to 0.5 ml, of the calcium chloride solution was added to each vial. Each sample was inspected visually immediately after the calcium chloride addition.

10 A volume of 1.0 ml was withdrawn from each sample and centrifuged for 20 mins at 14 000 rpm. The clear supernatant of each sample was collected and analysed with respect to bile acid content. The analyses were carried out using a bile acid analysis kit which employs an enzymatic colour reaction. The concentration of bile acid is proportional to the colour intensity which is determined by spectrophotometry.

Table A. *The effect of calcium chloride addition to FaSSIF on the taurocholate concentration as reflected in the sample absorbance after the enzymatic colour reaction.*

Sample	Added amount of calcium chloride (μ mol)	Absorbance
A	0	0.0943
B	7.5	0.0933
C	14.9	0.0890
D	22.4	0.0843
E	29.8	0.0783
F	44.8	0.0735
G	74.6	0.0718

15

Table A

20

A precipitate was formed in all samples immediately after calcium chloride was added. Furthermore, the amount of precipitation appeared to increase with increasing added volume of the calcium chloride solution. The bile acid analyses shows that the concentration of taurocholate in the aqueous solution decreased with increasing added amount of calcium chloride.

Example B Reduction of the concentration of bile acids in aqueous solution caused by addition of calcium chloride

A solution containing a mixture of bile acids was prepared by dissolving the following components in deionised water:

	Sodium lithocholate	0.27	mM
	Sodium deoxycholate	2.2	mM
	Sodium ursodeoxycholate	0.34	mM
	Sodium cholate	0.24	mM
5	E-phosphatidylcholine	0.74	mM
	TES buffer	30.3	mM
	Sodium chloride	100.1	mM

The pH was adjusted to 7.4.

10 A calcium chloride solution was prepared by dissolving the following components in deionised water:

	Calcium chloride	200.2	mM
	TES buffer	30.3	mM
	Sodium chloride	100.1	mM

The pH was adjusted to 7.4.

15 2.0 ml of the bile acid solution was added to each of 6 glass vials. A known volume, varying from 0 to 300 µl, of the calcium chloride solution was added to each vial. Each sample was inspected visually immediately after the calcium chloride addition. 1.5 ml of each sample was transferred into a centrifugation tube and centrifuged for 20 mins at 14 000 rpm. The clear supernatant was collected and analysed with respect to bile acid content. The
20 analyses were carried out using a bile acid analysis kit which employs an enzymatic colour reaction. The concentration of bile acid is proportional to the colour intensity which is determined by spectrophotometry.

Table B. The effect of addition of calcium chloride on the bile acid concentration.

Sample	Added amount of calcium chloride (µmol)	Concentration of bile acids (mM)
A	0	2.9
B	3.0	2.2
C	6.0	2.1
D	12.0	1.9
E	30.0	0.8
F	60.1	0.7

Table B

727

Again, a precipitate was formed in all samples immediately after calcium chloride was added. Furthermore, the amount of precipitation appeared to increase with increasing added amount of calcium chloride. The bile acid analyses shows that the concentration of bile acids in the aqueous solution decreased with increasing added amount of calcium chloride.

5 **Example C Reduction of the concentration of sodium glycodeoxycholate (GDC) in aqueous solution caused by addition of calcium phosphate**

A stock solution of sodium glycodeoxycholate (GDC) was prepared by dissolving the following substances in deionised water:

	Sodium glycodeoxycholate (GDC)	15.0	mM
10	Sodium phosphate	28.9	mM
	Sodium chloride	106	mM

The pH was adjusted to 7.4 with sodium hydroxide.

A similar buffer solution with the same content, except for the bile acid was also prepared.

- 15 200 mg calcium phosphate (crystalline) was weighed into each of 10 glass vials labelled A – J. The GDC stock solution and the buffer solution were added in various proportions to the samples so that the total solution volume in each sample was 10 ml. The resulting initial GDC concentrations in the samples were 1 – 15 mM. The samples were equilibrated for several hours. The solid material in the samples were removed by
- 20 centrifugation and/or filtration, and the obtained clear supernatants were analysed with respect to GDC content. The analyses were carried out by HPLC.

Figure C. Reduction of glycodeoxycholate (GDC) concentration in aqueous solutions caused by the addition of calcium phosphate.

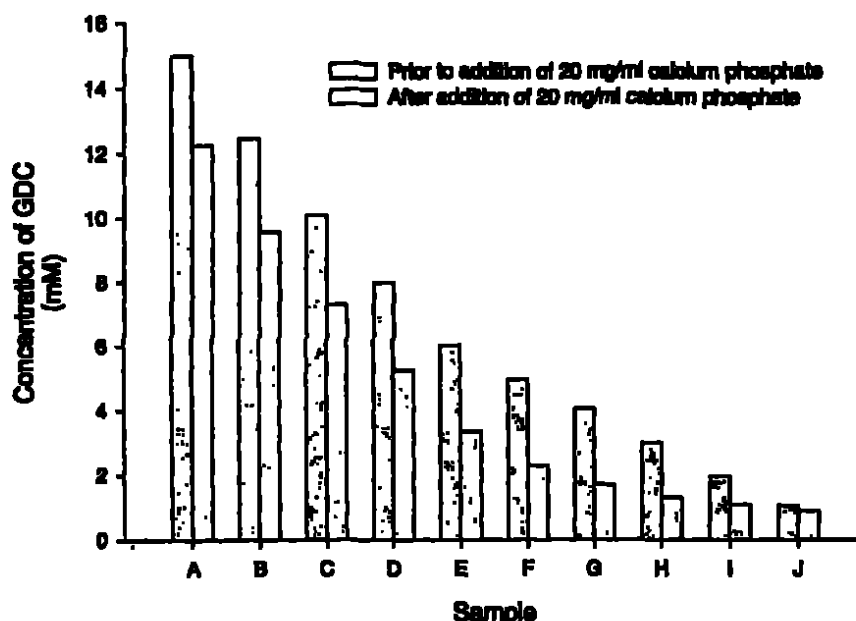


Figure C

The results of the analyses show that the GDC concentration had been reduced by the presence of calcium phosphate in all samples.

5 **Example D Reduction of the concentration of sodium deoxycholate (DC) in aqueous solution caused by addition of calcium phosphate**

A stock solution of sodium deoxycholate (DC) was prepared by dissolving the following substances in deionised water:

	Sodium glycodeoxycholate (DC)	20.1	mM
10	Sodium phosphate	28.9	mM
	Sodium chloride	106	mM

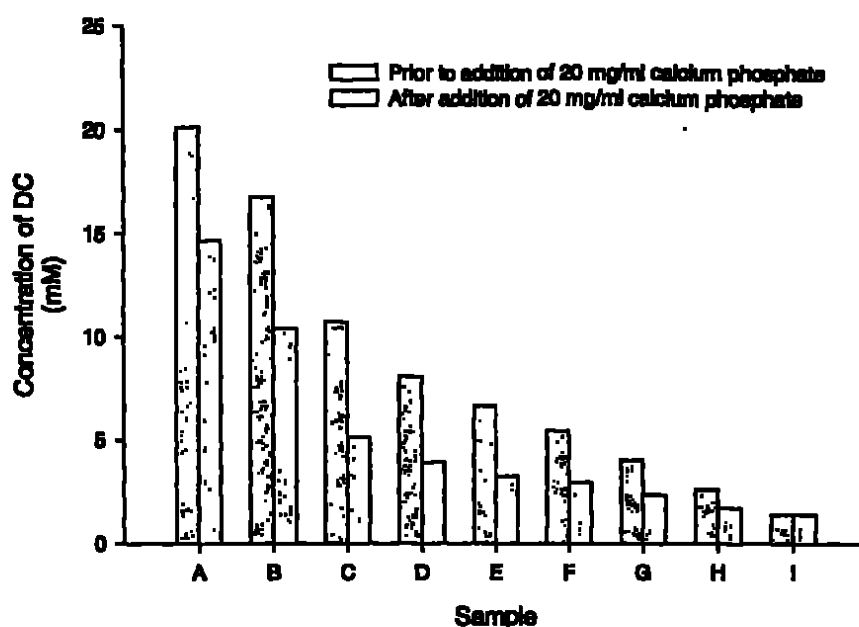
The pH was adjusted to 7.4 with sodium hydroxide.

A similar buffer solution with the same content, except for the bile acid was also prepared.

15 200 mg calcium phosphate (crystalline) was weighed into each of 9 glass vials labelled A – I. The DC stock solution and the buffer solution were added in various proportions to the samples so that the total solution volume in each sample was 10 ml. The resulting initial DC concentrations in the samples were 1 – 20 mM. The samples were equilibrated for several hours. The solid material in the samples were removed by centrifugation and/or filtration, and
20 the obtained clear supernatants were analysed with respect to DC content. The analyses were carried out by HPLC.

J 28

Figure D. Reduction of deoxycholate (DC) concentration in aqueous solutions caused by the addition of calcium phosphate.



The results of the analyses clearly showed that the DC concentration had been reduced by the presence of calcium phosphate in all samples.

Colon fistulated dogs may be used to demonstrate the effectiveness of the combination of the present invention in preventing diarrhoea. The IBAT inhibitor is dosed orally at a dose that will cause diarrhoea, for example 25-50 $\mu\text{mol/kg}$. The metal salt is then introduced into the colon, through the fistulae, to see if the diarrhoea can be prevented. The dose of the metal salt varies and can be determined after analysing the bile acid concentration in faeces from dogs having been exposed to the same dose of the IBAT inhibitor. The following example (Examples E) illustrates how to measure the lowering effect of a metal salt of the bile acid concentration *in vivo*.

Example E *In vivo* reduction of the bile acid concentration in the faecal aqueous phase of the dog treated with an IBAT inhibitor by intracolonic administration of calcium chloride

Labrador dogs with a colon fistula were used for studying the effect of intracolonic administration of an aqueous calcium chloride solution on the bile acid content in faecal water of dogs treated with an IBAT inhibitor.

A solution of an IBAT inhibitor was administered directly into the stomach of the dog via an orogastric tube ($t = 0$ hours). The dog was fed 30 minutes after the administration of

the IBAT inhibitor ($t = 0.5$ hours). The calcium chloride solution was administered 60 minutes after the IBAT inhibitor dosing ($t = 1$ hour).

5 Faeces was collected during the first 8 hours after administration, and the time for each bowel movement was recorded. Each faeces sample was homogenized with a high-shear mixer and, subsequently, centrifuged in order to separate the solid material from the faecal water phase. The faecal water was collected and analysed with respect to bile acid content. The amount of bile acid in the faecal water was related to the amount of solid material in each faeces sample.

10 **Figure E.** *Bile acid concentrations in the faecal water of dog treated with an IBAT inhibitor after intracolonic administration of calcium chloride.*



P 29
M

for the prevention of diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

5 According to another feature of the invention there is provided the use of a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, in the manufacture of a medicament for the prevention of diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

10 A method of preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, which comprises administering to a patient in need thereof, a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon.

15 According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

Suitably the production of an IBAT inhibitory effect means the treatment of
20 hyperlipidaemic conditions. Suitably the production of an IBAT inhibitory effect means the treatment of dyslipidemic conditions and disorders such as hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, hyperbetalipoproteinemia (high LDL), hyperprebetalipoproteinemia (high VLDL), hyperchylomicronemia, hypolipoproteinemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia and hypoalphalipoproteinemia (low HDL). Suitably the production of
25 an IBAT inhibitory effect means the treatment of different clinical conditions such as atherosclerosis, arteriosclerosis, arrhythmia, hyper-thrombotic conditions, vascular dysfunction, endothelial dysfunction, heart failure, coronary heart diseases, cardiovascular diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, inflammation of cardiovascular tissues such as heart, valves, vasculature, arteries and veins, aneurisms, stenosis, restenosis, vascular plaques, vascular fatty streaks, leukocytes, monocytes and/or
30 macrophage infiltration, intimal thickening, medial thinning, infectious and surgical trauma and vascular thrombosis, stroke and transient ischaemic attacks. Suitably the production of an IBAT inhibitory effect means the treatment of atherosclerosis, coronary heart diseases,

myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, stroke and transient ischaemic attacks.

According to another feature of the invention there is provided the use of a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, in the manufacture of a medicament for use in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, which medicament comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon.

Therefore according to the present invention, there is provided a method of preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an effective amount an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal said effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, in

730
m

association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier; for use in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a warm-blooded animal, such as man.

The pharmaceutical compositions may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

According to an additional feature of the invention, there is provided an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, for use as a medicament.

According to an additional feature of the invention, there is provided an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, for use in producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.

According to an additional feature of the invention, there is provided an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, for use in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, optionally with instructions for use.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, optionally with instructions for use; for use in
5 producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon; optionally with instructions for use; for use in
10 preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
15 a) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
b) a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon; in a second unit dosage form; and
c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally
20 d) with instructions for use.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
a) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
25 b) a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon; in a second unit dosage form; and
c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally
d) with instructions for use;
for use in producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.

30 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
a) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;

131
h

b) a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon; in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally

d) with instructions for use;

- 5 for use in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a warm-blooded animal, such as man.

10 According to a further aspect of the present invention there is provided a combination comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, for use in producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.

15 According to a further aspect of the present invention there is provided a combination comprising an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, for use in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a warm-blooded animal, such as man.

20 According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with an effective amount of a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the

25 terminal ileum, caecum and/or the colon, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier; to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

30 According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with an effective amount of a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, optionally together with a pharmaceutically

acceptable diluent or carrier for use in producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with an effective amount of a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, for use in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a warm-blooded animal, such as man.

The IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.01-50 mg/kg, and this would be expected to provide a therapeutically-effective dose. A unit dose from such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. In one aspect of the invention a daily dose in the range of 0.02-50 mg/kg is employed. In another aspect a daily dose in the range of 0.02-20 mg/kg is employed. In another aspect of the invention the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 0.001- 20 mg /kg or 0.1 - 200 mg /day, particularly 1 -20 mg/day to provide a therapeutically-effective dose. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

The metal salt will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose which will be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient. Suitably this dose will be 2g or less per patient per day. Suitably this dose will be 1g or less per patient per day. More suitably it will be 500mg or less per patient per day. In another aspect a daily dose in the range of 50-100 mg per day is employed.

The dosage of each of the two drugs and their proportions have to be composed so that the best possible treatment effects, as defined by national and international guidelines (which are periodically reviewed and re-defined), will be met.

For the avoidance of doubt, where the prevention of diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof is referred to, it is to be understood that this also refers to the treatment of diarrhoea that has resulted from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

The combination therapy defined hereinbefore may also involve, in addition to the combination, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment.

Suitable additional substances include HMG Co-A reductase inhibitors, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable HMG Co-A reductase inhibitors, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are statins well known in the art. Particular statins are fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, dalvastatin, mevastatin and rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A particular statin is atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A more particular statin is atorvastatin calcium salt. A further particular statin is rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A preferable particular statin is rosuvastatin calcium salt.

Further suitable additional substances include:

- a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor, for example those referenced and described in WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17 which are incorporated herein by reference;
- a cholesterol absorption antagonist for example azetidinones such as SCH 58235 and those described in US 5,767,115 which are incorporated herein by reference;
- a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor for example those described in Science, 282, 751-54, 1998 which are incorporated herein by reference;

- a fibric acid derivative; for example clofibrate, gemfibrozil, fenofibrates, ciprofibrate and bezafibrate;
- a nicotinic acid derivative, for example, nicotinic acid (niacin), acipimox and niceritrol;
- 5 ➤ a phytosterol compound for example stanols;
- probucol;
- an anti-obesity compound for example orlistat (EP 129,748) and sibutramine (GB 2,184,122 and US 4,929,629);
- an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE)
- 10 inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, a diuretic or a vasodilator;
- insulin;
- sulphonylureas including glibenclamide, tolbutamide;
- 15 ➤ metformin; and/or
- acarbose;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

- 20 Particular ACE inhibitors or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof, including active metabolites, which can be used as an additional substance include but are not limited to, the following compounds: alacepril, alatriopril, altiopril calcium, ancoverin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranapril, ceranopril,
- 25 ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid, glycopril, hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat,
- 30 pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat. Preferred ACE inhibitors for use in the present

33
↑
M

invention are ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril and enalaprilat. More preferred ACE inhibitors for uses in the present invention are ramipril and ramiprilat.

Preferred angiotensin II antagonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof for use as an additional substance, include but are not limited to candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan. Particularly preferred angiotensin II antagonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof for use in the present invention are candesartan and candesartan cilexetil.

Additional suitable additional substances are PPAR alpha and/or gamma agonists, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular the compounds described in the patent applications listed on page 634) and J Med Chem, 2000, 43, 527 which are all incorporated herein by reference. Particularly a PPAR alpha and/or gamma agonist refers to WY-14643, clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, GW 9578, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, eglitazone, proglitazone, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 and GW 2433. Particularly a PPAR alpha and/or gamma agonist refers to (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulphonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl] propanoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a combination which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, and one or more suitable additional substances as defined herein above.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, and one or more suitable additional substances as defined herein above in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, and one or more suitable additional substances as defined herein above, in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, and one or more suitable additional substances as defined herein above.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, and one or more suitable additional substances as defined herein above, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in combination with a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, and one or more suitable additional substances as defined herein above, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.

The metal salt can be formulated in a delayed release single or multiple unit oral formulation. The delayed release of the metal salt can be achieved by for example using techniques producing formulations with time dependent or pH dependent release or enzymatically degradable formulations (Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design Second Edition; Ed. Micheal B Aulton; Harcourt Publishers Limited; 2002). These formulations can be manufactured with conventional techniques, for example as described in Aulton,(see above), or Industrial Aspects of Pharmaceutics, Ed Erik Sandell; Swedish

Pharmaceutical Press; 1993). Another reference illustrating how substances can be formulated to release in the colon is "Colonic Drug Delivery", Watts *et al*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(9), 893-913 (1997).

The IBAT inhibitor may be formulated by conventional techniques.

34
✓
✓

Claims

1. A combination which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon.
2. A combination according to claim 1 wherein the metal salt is a calcium salt.
3. A combination according to either of claims 1 or 2 wherein the metal salt is calcium phosphate.
4. A combination according to any one of claims 1 - 3 wherein the IBAT inhibitor is a benzothiepine.
5. A combination according to any one of claims 1 - 3 wherein the IBAT inhibitor is selected from:
 - 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 - 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 - 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 - 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 - 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 - 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 - 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 - 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

35
M

- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxypentyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-2-fluorobenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{(R)-1-[*N''*-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]-2-hydroxyethyl}carbamoyl)benzyl]carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-((ethoxy)(methyl)phosphorylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(hydroxy)(methyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)benzyl]carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-methylthio-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(methyl)(ethyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(methyl)(hydroxy)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[(R)-*N'*-(2-methylsulphinyl-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 and

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

- 5 6. A combination according to any one of claims 1 - 3 wherein the IBAT inhibitor is selected from:
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(R)-1-carboxy-2-methylthioethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxy-2-methylpropyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 15 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxybutyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxypropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxyethyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 25 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxyethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 30 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N-(R)-1-carboxy-2-methylthioethyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-{(S)-2-hydroxy-1-carboxyethyl}carbamoyl]propyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-carboxy-2-methylpropyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-carboxypropyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; and
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -carboxy-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
7. The use of a combination according to any one of claims 1-6, in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.
8. The use of a combination according to any one of claims 1-6, in the manufacture of a medicament for use in preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
9. A method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a combination according to any one of claims 1-6.
10. A method of preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an effective amount an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, to a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a combination according to any one of claims 1-6.

11. A pharmaceutical composition which comprises a combination according to any one of claims 1-6, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
12. A combination according to any one of claims 1-6 for use as a medicament.
- 5 13. A pharmaceutical composition which comprises a combination according to any one of claims 1-6, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.
- 10 14. The use of a combination according to any one of claims 1-6, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.
- 15 15. A method of treating hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a combination according to any one of claims 1-6.
- 20 16. A pharmaceutical composition which comprises a combination according to any one of claims 1-6, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.
17. The use of a combination according to any one of claims 1-6, in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.
- 25 18. The use of a combination according to any one of claims 1-6 in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.
- 30 19. The combination according to any one of claims 1-6 further comprising an HMG Co-A reductase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof.
20. The combination according to claim 19 wherein the HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin,

dalvastatin, mevastatin and rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

21. The combination according to any one of claims 1-6 further comprising a cholesterol
5 absorption antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or
prodrugs thereof.
22. The combination according to claim 21 wherein the a cholesterol absorption
10 antagonist is SCH 58235.
23. The combination according to any one of claims 1-6 further comprising a PPAR alpha
and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or
prodrugs thereof.
- 15 24. The combination according to claim 23 wherein the PPAR alpha and/or gamma
agonist is (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulphonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl]propanoic
acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.
25. The use of a combination according to any one of claims 19-24 in the production of an
20 IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.
26. The use of a combination according to any one of claims 19-24 in the manufacture of
a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded
animal, such as man.
- 25 27. A method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as
man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective
amount of a composition according to any one of claims 19-24.
- 30 28. A pharmaceutical composition which comprises a combination according to any one
of claims 19-24, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

29. A pharmaceutical composition which comprises a combination according to any one of claims 19-24, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in producing an IBAT inhibitory effect, in a warm-blooded animal, such as man.
- 5 30. The use of a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, in the manufacture of a medicament for the prevention of diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
- 10 31. The use of a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal ileum, caecum and/or the colon, for the prevention of diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
- 15 32. A method of preventing diarrhoea that would result from excess bile acids in the intestine following administration of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, which comprises administering to a patient in need thereof, a metal salt, wherein the metal salt is formulated to release in the terminal
- 20 ileum, caecum and/or the colon.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte nal Application No
PCT/GB 03/02978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K33/14 A61K45/06 A61P1/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 32428 A (ASTRAZENECA UK LTD ;LINDQVIST ANN MARGRET (SE); ASTRAZENECA AB (SE) 25 April 2002 (2002-04-25)	1, 4-20, 25-32
Y	page 12, line 15-23; claims ---	1-32
Y	WO 00 62810 A (LINDQVIST ANN MARGRET ;ASTRAZENECA AB (SE); ABRAHAMSSON BERTIL (SE) 26 October 2000 (2000-10-26) page 8, line 7-18; claims 16-21 --- -/--	1-32

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 2003

Date of mailing of the international search report

14/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/GB 03/02978

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.: —
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 9-10, 15,17-18,25,27 and 31-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery

Continuation of Box I.2

The subject-matter of the present claims is defined by means of the functional feature IBAT inhibitor. Because of the character of the functional feature, it cannot be guaranteed that the performed search is complete.

It cannot be excluded that compounds fulfilling the requirements of the functional feature have not been identified as doing so in the prior art. If such compounds have not been identified in the application either, they have not been covered by the search.

The search has been carried out, based on the functional feature per se as well as the examples given in the application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/GB 03/02978

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GOVERS M J ET AL: "Characterization of the adsorption of conjugated and unconjugated bile acids to insoluble, amorphous calcium phosphate." JOURNAL OF LIPID RESEARCH. UNITED STATES MAY 1994, vol. 35, no. 5, May 1994 (1994-05), pages 741-748, XP002256201 ISSN: 0022-2275 abstract	1-32
Y	WELBERG J W ET AL: "Calcium and the prevention of colon cancer." SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. SUPPLEMENT. NORWAY 1991, vol. 188, 1991, pages 52-59, XP009018238 ISSN: 0085-5928 abstract	1-32
A	SPRONG R CORINNE ET AL: "Dietary calcium phosphate promotes <i>Listeria monocytogenes</i> colonization and translocation in rats fed diets containing corn oil but not milk fat." THE JOURNAL OF NUTRITION. UNITED STATES JUN 2002, vol. 132, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 1269-1274, XP002256200 ISSN: 0022-3166 abstract	1-32

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/GB 03/02978

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0232428	A	25-04-2002	AU 9400201 A	29-04-2002
			BR 0107333 A	27-08-2002
			CA 2425831 A1	25-04-2002
			CN 1400902 T	05-03-2003
			WO 0232428 A1	25-04-2002
			NO 20022894 A	15-08-2002
WO 0062810	A	26-10-2000	AU 4633500 A	02-11-2000
			BR 0009835 A	08-01-2002
			CA 2379105 A1	26-10-2000
			CN 1348384 T	08-05-2002
			CZ 20013743 A3	16-01-2002
			EE 200100545 A	17-02-2003
			EP 1173205 A1	23-01-2002
			HU 0200793 A2	29-07-2002
			JP 2002542208 T	10-12-2002
			NO 20015063 A	18-10-2001
			PL 351186 A1	24-03-2003
			WO 0062810 A1	26-10-2000
			SK 15282001 A3	04-04-2002
			TR 200103033 T2	21-03-2002

42
41

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual Oficina Internacional					
(43) Fecha de Publicación Internacional 22 de enero de 2004 (22.01.2004)		PCT		(10) Número de Publicación Internacional WO 2004/006899 A1	
(51)	Clasificación Internacional de Patente ⁷ : A61K 31/00, 33/14, 45/06, A61P 1/12			(74)	Agente: ASTRAZENECA.; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB)
(21)	Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2003/0297			(81)	Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CM, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(22)	Fecha de Presentación Internacional 9 de julio 2003 (09.07.2003)				
(25)	Idioma de la Presentación: Inglés				
(26)	Idioma de Publicación: Inglés				
(30)	Datos de la Prioridad 0216321-0 13 de julio 2002 (13.07.2002) GB			(84)	Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, ML, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71)	Solicitante para AE, AC, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW únicamente): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertälje, S-151 85 (SE).				Publicada: — con informe de búsqueda internacional — Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT
(71)	Solicitante: (únicamente para MG): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).				
(72)	Inventores: e Inventores/solicitantes (únicamente para USA): ANDERBERG, Eva-Karin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).				

(54) Título: COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR IBAT Y UNA SAL METÁLICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA

(57) Extracto: Se describe una combinación que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un pr farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en terminal, el intestino ciego y / o el colon. Igualmente se describen las composiciones que contienen esta combinación y los usos de la combinación.

WO 2004/006899A1

TRATAMIENTO TERAPÉUTICO

X/\$
42

La presente invención se relaciona con tratamientos de combinación que comprenden una sal metálica y compuestos que poseen una actividad inhibidora del transporte de ácido biliar del íleo (IBAT), donde la sal metálica se formula para su liberación en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon. Estos tratamientos de combinación son útiles en la prevención de una diarrea que pudiera resultar de un exceso de ácido biliar en el intestino después de la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen estas combinaciones y con su utilización en la manufactura de medicamentos. Estas combinaciones son valiosas en el tratamiento de enfermedades asociadas con estados hiperlipidémicos.

Es bien sabido que los estados hiperlipidémicos asociados con unas concentraciones elevadas de colesterol total y de colesterol LDL son grandes factores de riesgo para las patologías cardiovasculares ateroscleróticas (Tirada 1999, 100, 1930-1938 y Tirada, 1999, 100, 1134-46). Para reducir el riesgo y la mortalidad total debido a enfermedades cardiovasculares, actualmente se reconoce que la reducción de los lípidos en plasma, particularmente el colesterol LDL, es una meta terapéutica importante (N Engl J Med. 1995; 332:5, 12-21).

También se encontró que la circulación de los ácidos biliares en la luz de los tractos intestinales reduce el nivel del colesterol. Los ácidos biliares del colesterol se sintetizan en el hígado y se secretan en la bilis. Se reciclan en forma activa (>95%) desde el intestino y regresan al hígado. Unas terapias previamente establecidas han incluido por ejemplo, el tratamiento con aglutinantes del ácido biliar como las resinas. Los aglutinantes del ácido biliar empleados con frecuencia son por ejemplo la colestiramina y el colestipol.



Otra terapia propuesta (Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) comprende el tratamiento con sustancias que tienen un efecto inhibidor de IBAT. En teoría, los inhibidores IBAT deben tener un efecto terapéutico similar al de las resinas, pero también se puede esperar que
5 tengan unas ventajas atractivas. Primero debe ser posible administrar inhibidores IBAT como tabletas con los mismos intervalos de dosis que las estatinas. En segundo lugar, una inhibición directa del transporte del ácido biliar a través del íleo debe ser ventajosa en situaciones donde la IBAT se aumenta. Sin embargo, los datos disponibles sobre los efectos de los
10 agentes inhibidores de la IBAT son limitados. Varios agentes IBAT previamente han mostrado que promueven la excreción fecal de los ácidos biliares y reducen el colesterol en plasma. El mecanismo propuesto para la acción hipolipidémica de estos compuestos es por medio de un número inducido de receptores hepáticos de LDL debido al aumento del consumo
15 del colesterol hepático causado por un incremento de la síntesis del ácido biliar como compensación (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 1304-11).

Sin embargo, los ácidos biliares que no se reciclan en los intestinos inducen la irritación de las superficies intestinales de contacto luminal, por
20 lo menos a unas concentraciones mayores. Esto se aprecia por ejemplo en la diarrea crónica, y en la diarrea post infecciosa con una absorción deficiente de ácidos biliares, después de una secreción continua de ácido biliar después de una colecistectomía y después de la resección del íleo distal. Una dosificación *in vivo* de compuestos IBAT puede acrecentar
25 estos efectos secundarios bien sea en ciertos pacientes o a unas dosis lo suficientemente elevadas, es decir que se induciría la irritación del intestino resultando en diarrea. La presente invención mejora este problema.

Además, si la diarrea crónica fuese un efecto colateral, entonces es posible que estos compuestos no serían adecuados para la administración a
30 pacientes en ningún caso (o por lo menos a unas dosis lo suficientemente elevadas para obtener un efecto terapéutico), a pesar de su eficacia. La

✓ 44

presente invención dispone por lo tanto una ventaja adicional que consiste en abrir un tratamiento con un inhibidor IBAT a una población de pacientes en particular donde en otros casos no hubiera sido posible utilizar estos compuestos.

5 Los pacientes que padecen de diarrea inducida por el ácido biliar causado por ejemplo por un desvío (*bypass*) intestinal previamente han sido tratados con grandes dosis (2-4 g) de una sal de calcio (Referencia Steinbach y colaboradores Eur. J de Gastroenterology & Hepathology 1996, 8:559-562). Una dosis de 2-4 g de una sal es demasiado elevada para un
10 régimen de dosis conveniente y se pondría en duda el cumplimiento de este régimen por parte del paciente. Igualmente esta dosis es demasiado elevada para preparar una sola tableta con el inhibidor IBAT y la sal, lo cual es un aspecto de la presente invención. Una formulación que administra la sal metálica cuya liberación está dispuesta para efectuarse en el íleo terminal, el
15 intestino ciego y / o el colon permitiría una dosis mucho menor de la sal porque no habría pérdida de la sal metálica debido a la absorción o el aglutinamiento con otros componentes en el intestino delgado. Por lo tanto debería ser posible formular un régimen de combinación conveniente, bien sea en una sola tableta de combinación o en otra forma.

20 En la literatura, con frecuencia se hace referencia a los inhibidores IBAT con diferentes nombres. Se deberá entender que en la presente cuando se hace referencia a los inhibidores IBAT, este término también comprende compuestos conocidos en la literatura como:

- 25 i) inhibidores de transporte de ácido biliar (ASBT) ileales apicales sódicos co-dependientes;
- ii) inhibidores de transporte del ácido biliar (IBAT);
- iii) inhibidores del sistema de cotransporte ileal sódico / ácido biliar;
- iv) inhibidores del cotransportador apical sódico - ácido biliar;
- v) inhibidores del transporte ileal sódico- dependiente del ácido biliar;
- 30 vi) inhibidores de reabsorción del ácido biliar (BARI's); y
- vii) inhibidores del transportador de ácido biliar sódico (SBAT);

X
45

donde actúan por la inhibición de la IBAT.

Por lo tanto, la presente invención dispone una combinación que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal
5 metálica, donde la sal metálica se formula para su liberación en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon.

Los inventores de la presente encontraron que existen por lo menos dos mecanismos detrás del aglutinamiento del ácido biliar inducido por el calcio. En primer término, los ácidos biliares se pueden absorber a las
10 partículas de fosfato de calcio, y en segundo lugar los ácidos sin conjugar pueden formar sales de calcio insolubles de ácidos biliares.

En la presente cuando se emplea el término "combinación", se entenderá que hace referencia a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" hace referencia a
15 una administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" hace referencia a una administración separada. En aún otro aspecto de la invención, "combinación" hace referencia a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora para la administración del segundo componente no
20 debe ser tal que se pierda el beneficio de la combinación.

La combinación de la presente invención puede ser en forma de una combinación fija con el inhibidor IBAT, en cuyo caso tanto el inhibidor IBAT como la sal metálica se formulan de manera que se liberen en el íleo
terminal, el intestino ciego y / o el colon, o una combinación libre donde
25 solamente se formula la sal metálica para que se libere en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon.

En un aspecto, la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal. En otro aspecto, la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el intestino ciego. En otro aspecto de la
30 invención, la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el colon. En un aspecto, la sal metálica se formula para que su liberación se

X
46

efectúe en el íleo terminal y el intestino ciego. En otro aspecto, la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el intestino ciego y en el colon. En otro aspecto de la invención, la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal y el colon. En otro aspecto de la invención, la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y el colon.

En otro aspecto, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en un sitio específico, es decir, el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, particularmente más del 50% de la sal metálica se libera en ese sitio. Más particularmente, es más del 70%. Más particularmente es más del 90%. Más particularmente es más del 95%. Más particularmente es más del 99%.

Unos metales apropiados en la sal metálica incluyen cualquier ión metálico multivalente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, estos metales son calcio, aluminio, hierro, cobre, zinc, magnesio, manganeso o sales de estaño. En otro aspecto de la invención, estos metales son sales Ca(II), Al(III), Fe(II), Fe(III), Cu(II), Zn(II), Mg(II), Mn(II) o Sn(II). En otro aspecto de la invención, el metal en la sal metálica es calcio. En otro aspecto, el metal en la sal metálica es Ca(II). La sal puede ser cualquier sal apropiada farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la sal es acetato, ascorbato, carbonato, cloruro, citrato, gluconato, lactato, nitrato, oxalato, fosfato o sulfato. Unas sales metálicas apropiadas incluyen fosfato de calcio, lactato de calcio, carbonato de calcio, gluconato de calcio y acetato de calcio, particularmente fosfato de calcio.

Se entenderá que la combinación de la presente invención incluye la situación en la cual solamente hay una sal metálica en la combinación con el inhibidor IBAT. Adicionalmente, la combinación de la presente invención incluye la situación en la cual hay una o varias sales metálicas en la combinación con el inhibidor IBAT. En este caso, las sales pueden ser una o varias sales del mismo metal, una o varias de la misma sal de diferentes metales o una o varias sales de diferentes metales.

Se han descrito varios compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT, consultar por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 98/40375, 5 WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533, DE 19825804 y EP 864 582 y el contenido de estas solicitudes de patente se incorpora a la presente por referencia. Particularmente los ejemplos citados de estas solicitudes de 10 patente se incorporan a la presente por referencia. Más particularmente la reivindicación 1 de estas solicitudes de patente se incorpora a la presente por referencia.

Se han descrito otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT en WO 94/24087, WO98/07749, WO 98/56757, 15 WO 99/32478, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570, WO01/68096, WO 01/68637, WO 02/08211, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 869 121 y EP 1 070 703. Particularmente los ejemplos citados en estas 20 solicitudes de patente se incorporan a la presente por referencia. Más particularmente la reivindicación 1 de estas solicitudes de patente se incorpora a la presente por referencia.

Unas clases particulares de inhibidores IBAT apropiados para el uso en la presente invención son benzotiepinas, y los compuestos descritos en 25 las reivindicaciones, particularmente la reivindicación 1 de WO 00/01687, WO 96/08484 y WO 97/33882 se incorporan a la presente por referencia. Otras clases apropiadas de inhibidores IBAT son las 1,2-benzotiacepinas, 1,4-benzotiacepinas y 1,5-benzotiacepinas. Otra clase de inhibidores IBAT apropiados son las 1,2,5-benzotiadiacepinas.

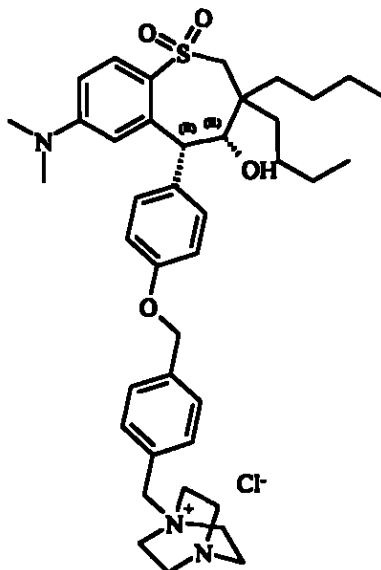
30 Un compuesto particular apropiado que posee una actividad inhibidora IBAT es (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-

X
48

tetrahidro-1,4-benzotiacepin-8-ilo β -D- ácido glucopiranosidurónico (EP 864 582).

Otro compuesto apropiado que posee una actividad inhibidora IBAT es S-8921 (EP 597 107).

5 Otro inhibidor IBAT apropiado es el compuesto:

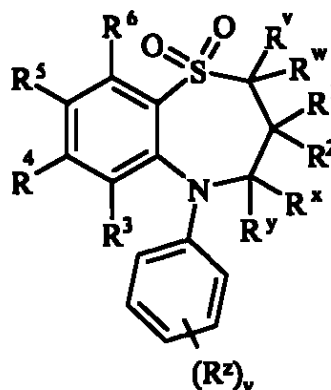


WO 99/32478

Otros inhibidores IBAT apropiados son aquellos descritos en WO 01/66533. Un compuesto particular de la invención se selecciona entre uno cualquiera de los Ejemplos 1-39 de WO 01/66533, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los Ejemplos 1-39 se incorporan a la presente por referencia. Las reivindicaciones 1-6 de WO 01/66533 también se incorporan a la presente por referencia.

15 Otros inhibidores IBAT apropiados son aquellos descritos en WO 02/50051. Otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (AI):

40
49



(AI)

donde:

R^v y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

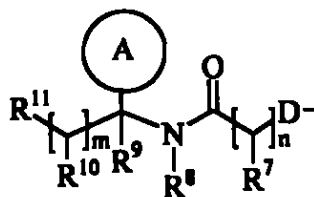
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo;

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo, uno de R^x y R^y es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro es hidroxilo o C_{1-6} alcoxi;

R^z se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, ureido, N' -(C_{1-6} alquil)ureido, N -(C_{1-6} alquil)ureido, N',N' -(C_{1-6} alquil) $_2$ ureido, N' -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alquil)ureido, N',N' -(C_{1-6} alquil) $_2$ - N -(C_{1-6} alquil)ureido, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo;

v es 0-5;

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



(AIA)

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N -(C_{1-4} alquil)amino, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ amino, C_{1-4} alcanoilamino, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-4} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-4} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{16} ;

D es -O-, -N(R^a)-, -S(O) $_b$ - o -CH(R^a)-; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y b es 0-2;

El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{17} ;

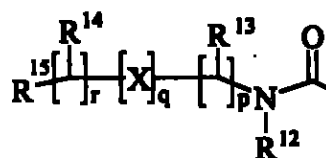
R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^7 se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{18} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{10} se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{19} ;

R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, tetrazolilo, -P(O)(OR ^{c})(OR ^{d}), -P(O)(OH)(OR ^{c}), -P(O)(OH)(R ^{d}) o -P(O)(OR ^{c})(R ^{d}) donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; o R^{11} es un grupo de fórmula (AIB):



(AIB)

donde:

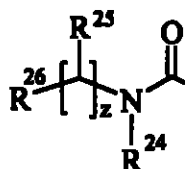
X es -N(R^q)-, -N(R^q)C(O)-, -O-, y -S(O) $_a$ -; donde a es 0-2 y R^q es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

51

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

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo, heterociclilo o R^{23} ; donde el citado C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente e
5 independientemente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{20} ;

R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, tetrazolilo, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; o R^{15} es un grupo de fórmula (AIC):



10

(AIC)

donde:

R^{24} se selecciona entre hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{25} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo,
15 heterociclilo o R^{27} ; donde el citado C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo puede ser sustituido opcionalmente e independientemente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{28} ;

R^{26} se selecciona entre carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, tetrazolilo,
20 $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ o $-P(O)(OR^g)(R^h)$ donde R^g y R^h se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo;

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

q es 0-1;

r es 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

25 n es 1-3; donde los valores de R^7 pueden ser iguales o diferentes;

z es 0-3; donde los valores de R^{25} pueden ser iguales o diferentes;

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo,

B
52

C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, C₁₋₄alcanoilamino, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, C₁₋₄alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo; donde R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R²¹;

R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, C₁₋₄alcanoilamino, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, C₁₋₄alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^b) o -P(O)(OR^a)(R^b), donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo; donde R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ y R²⁸ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R²²;

R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxycarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetilsulfamoilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente unos inhibidores IBAT apropiados se seleccionan entre uno cualquiera de los Ejemplos 1-120 de WO 02/50051, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los Ejemplos 1-120 se

4
53

incorporan a la presente por referencia. Las reivindicaciones 1-14 de WO 02/50051 también se incorporan a la presente por referencia. Unos compuestos particulares de fórmula (AI) son:

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-
5 (carboximetil) carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-
(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 25 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

54

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-

hidroxi-1-carboxietil)carbamoilo)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(carboximetil)carbamoil] bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(etoxi)(metil)fosforil-metil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoilo)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-

tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoilo)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

10
55

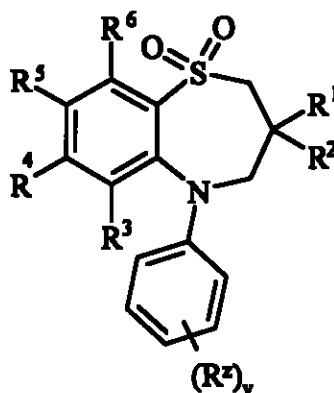
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(\text{metil})(\text{hidroxi})\text{ fosforil}]\text{etil}\})\text{carbamoilo}-4\text{-hidroxibencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}-2,3,4,5\text{-tetrahidro-1,5-benzotiacepina};$

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[(R)-N'-(2\text{-metilsulfinil-1-carboxietil})\text{carbamoil}]\text{bencil}\}\text{carbamoilmetoxi}\}-2,3,4,5\text{-tetrahidro-1,5-benzotiacepina};$ y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8- $\{N-[(R)-\alpha-[(N'-(2\text{-sulfoetil})\text{carbamoil}]-4\text{-hidroxibencil})\text{carbamoilmetoxi}]\}-2,3,4,5\text{-tetrahidro-1,5-benzotiacepina};$

10 o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros inhibidores IBAT apropiados son aquellos descritos en WO 03/020710. Otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (BI):



(BI)

donde:

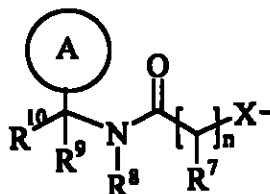
Uno de R^1 y R^2 se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro se selecciona entre C_{1-6} alquilo;

20 R^3 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquil $S(O)_a$ donde a es 0 a 2, 25 C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo y $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ sulfamoilo;

7/56

v es 0-5;

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



(BIA)

- 5 R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{17} ;

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

El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el anillo A se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{18} ;

- 20 R^7 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^7 se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{19} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{20} ;

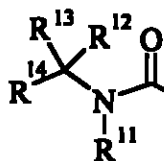
- R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

- 25 R^9 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, N -(C_{1-10} alquil)amino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ amino, N,N,N -(C_{1-10} alquil) $_3$ amonio,



C_{1-10} alcanoilamino, N -(C_{1-10} alquil)carbamoilo,
 N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2,
 N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilo,
 N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilamino,
 5 C_{1-10} alcoxycarbonilamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo,
 heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo,
 carbociclilo-(C_{1-10} alquilenos) $_p$ -R²¹-(C_{1-10} alquilenos) $_q$ - o
 heterociclilo-(C_{1-10} alquilenos) $_r$ -R²²-(C_{1-10} alquilenos) $_s$; donde R¹⁰ se sustituye
 opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre
 10 R²³; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno
 se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R²⁴; o R¹⁰
 es un grupo de fórmula (BIB):



(BIB)

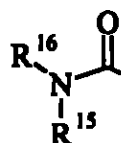
15 donde:

R¹¹ es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo,
 nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-10} alquilo,
 C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi,
 20 N -(C_{1-10} alquil)amino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ amino, C_{1-10} alcanoilamino,
 N -(C_{1-10} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O) $_a$
 donde a es 0 a 2, N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilo,
 N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilamino,
 carbociclilo o heterociclilo; donde R¹² y R¹³ pueden ser sustituidos
 25 opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios
 radicales seleccionados entre R²⁵; y donde si el citado heterociclilo contiene
 un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo
 seleccionado entre R²⁶;

58

R^{14} se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, $N-(C_{1-10}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-10}$ alquil)₂amino, $N,N,N-(C_{1-10}$ alquil)₃amonio, C_{1-10} alcanoilamino, $N-(C_{1-10}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil)₂sulfamoilo, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilamino, $N,N-(C_{1-10}$ alquil)₂sulfamoilamino, C_{1-10} alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquilenos)_p- R^{27} -(C_{1-10} alquilenos)_q- o heterociclilo-(C_{1-10} alquilenos)_r- R^{28} -(C_{1-10} alquilenos)_s; donde R^{14} se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{29} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (BIC):



(BIC)

R^{15} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
 R^{16} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; donde R^{16} se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios grupos seleccionados entre R^{31} ;

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

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, $N-(C_{1-10}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-10}$ alquil)₂amino, $N,N,N-(C_{1-10}$ alquil)₃amonio, C_{1-10} alcanoilamino, $N-(C_{1-10}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil)₂sulfamoilo,

60
59

N-(C₁₋₁₀alquil)sulfamoilamino, *N,N*-(C₁₋₁₀alquil)₂sulfamoilamino,
C₁₋₁₀alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbocicliloC₁₋₁₀alquilo,
heterociclilo, heterocicliloC₁₋₁₀alquilo,

carbociclilo-(C₁₋₁₀alquilenos)_p-R³²-(C₁₋₁₀alquilenos)_q- o

5 heterociclilo-(C₁₋₁₀alquilenos)_r-R³³-(C₁₋₁₀alquilenos)_s; donde R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹,
R²³, R²⁵, R²⁹ o R³¹ pueden ser sustituidos opcionalmente e
independientemente en el carbono por uno o varios R³⁴; y donde si el citado
heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir
opcionalmente por un grupo seleccionado entre R³⁵;

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

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

15 R³⁴ se selecciona entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido,
amino, nitro, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo,
trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo,
acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino,
N-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo,
20 *N*-metilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N*-metilsulfamoilamino y
N,N-dimetilsulfamoilamino;

R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰ o R³⁵ se seleccionan independientemente entre
C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo,
carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, bencilo,
25 benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco
farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros inhibidores IBAT apropiados se seleccionan entre uno
cualquiera de los Ejemplos 1-44 de WO 03/020710, o una sal, un solvato,
30 un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los
mismos, y los compuestos de los Ejemplos 1-44 se incorporan a la presente

6/60

por referencia. Las reivindicaciones 1-10 de WO 03/020710 también se incorporan a la presente por referencia. Un inhibidor IBAT particular seleccionado entre WO 03/020710 es uno cualquiera de:

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-
5 5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-
2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-
2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-
2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 10 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(S)-1-carbamoilo-2-hidroxi-
etil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(hidroxicarbamoilo-metil)carbamoil]
15 bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-[2-(*N'*-pirimidin-2-ilureido)etil]
20 carbamoilo}bencil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-[2-(*N'*-piridin-2-ilureido)etil]
20 carbamoilo}bencil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(1-*t*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)carbamoil]
2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 25 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2,3-dihidroxi-
propil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-[2-(3,4-dihidroxi-
25 fenil)-2-metoxietil]carbamoilo}bencil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina
- 30

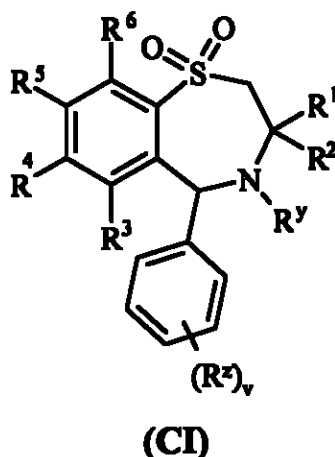
1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-aminoetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(piperidin-4-ilmetil) carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina; o

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-*N,N*-dimetilaminosulfamoiletil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros inhibidores IBAT apropiados son aquellos descritos en WO 03/022825. Otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (CI):



donde:

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

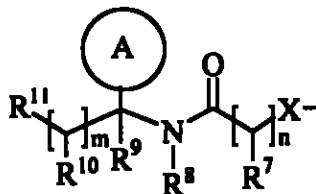
R^3 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-6} alcanoiloxi;

R^4 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, *N*-(C_{1-6} alquil)amino, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo,

62

N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo; v es 0-5;

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



(CIA)

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N -(C_{1-4} alquil)amino, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ amino, C_{1-4} alcanoilamino, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-4} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcoxicarbonilo, N -(C_{1-4} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{16} ;

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

El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{17} ;

R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^7 se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{18} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

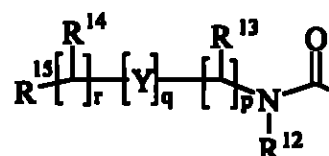
R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{10} se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{19} ;

R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR ^{c})(OR ^{d}), -P(O)(OH)(OR ^{c}), -P(O)(OH)(R ^{d}) o -P(O)(OR ^{c})(R ^{d}) donde R^c y R^d se

64
63

seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo; o R¹¹ es un grupo de fórmula (CIB):



(CIB)

5 donde:

Y es -N(R^x)-, -N(R^x)C(O)-, -O-, y -S(O)_a-; donde a es 0-2 y R^x es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

10 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹³ y R¹⁴ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente por uno o varios radicales seleccionados entre R²⁰;

R¹⁵ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) o -P(O)(OR^e)(R^f) donde R^e y R^f se

15 seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo;

p es 1-3; donde los valores de R¹³ pueden ser iguales o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; donde los valores de R¹⁴ pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-2; donde los valores de R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes;

20 n es 1-3; donde los valores de R⁷ pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, C₁₋₄alcanoilamino, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, C₁₋₄alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo; donde R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R²¹;

1
64

R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N -(C_{1-4} alquil)amino, N,N -(C_{1-4} alquil)₂amino, C_{1-4} alcanoilamino, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil)₂carbamoilo, C_{1-4} alquilS(O)_a,
 5 donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcoxicarbonilo, N -(C_{1-4} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil)₂sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; donde R^{19} y R^{20} pueden ser sustituidos opcionalmente e
 10 independientemente en el carbono por uno o varios R^{22} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi,
 15 vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N -metilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N -metilsulfamoilo y N,N -dimetilsulfamoilo;
 o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco
 20 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un inhibidor IBAT particular es uno seleccionado entre los Ejemplo 1-7 de WO 03/022825, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los Ejemplos 1-7 se incorporan a la presente por referencia. Las
 25 reivindicaciones 1-8 de WO 03/022825 también se incorporan a la presente por referencia. Un inhibidor IBAT particular seleccionado entre WO 03/022825 es uno cualquiera de:

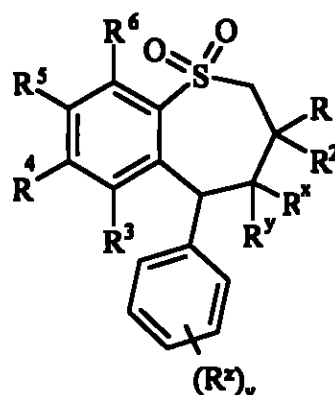
1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-[N -((R)- α -carboxibencil) carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;
 30 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-[N -((R)- α -carboxibencil) carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;

65

- 1,1-dioxo-3(R)-3-butyl-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil] bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil] bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;
- 5 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butyl-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;
- 10 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butyl-4-hidroxi-5-(S)-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butyl-4-hidroxi-5-(R)-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;
- 15 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butyl-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butyl-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina sal amoniaca;
- 20 1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butyl-5-(S)-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina dietilamina sal; y
- 25 1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butyl-5-(R)-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina dietilamina sal;
- o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

66

Otros inhibidores IBAT son aquellos descritos en WO 03/022830. Otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (DI):



5

(DI)

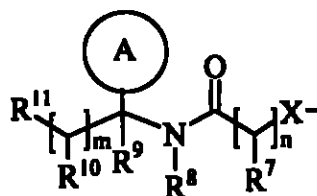
donde:

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

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2;

R^5 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo; v es 0-5;

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



20

(DIA)

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo,

67

mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, C₁₋₄alcanoilamino, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, C₁₋₄alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo; donde R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios R¹⁶;

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

El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁷;

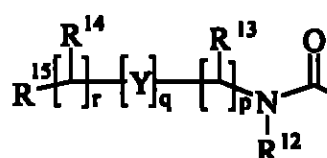
R⁷ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁷ se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁸;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹⁰ se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁹;

R¹¹ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) o -P(O)(OR^c)(R^d) donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo; o R¹¹ es un grupo de fórmula (DIB):



(DIB)

donde:

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

R¹² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

69
68

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{13} y R^{14} pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente por uno o varios radicales seleccionados entre R^{20} ;

- 5 R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo;

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

q es 0-1;

- 10 r es 0-3; donde los valores de R^{14} pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-2; donde los valores de R^{10} pueden ser iguales o diferentes;

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

- R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, $N-(C_{1-4}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2amino$, $C_{1-4}alcanoilamino$, $N-(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquilS(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-4}alquil)_2sulfamoilo$; donde R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R^{21} ;

- R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, $N-(C_{1-4}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2amino$, $C_{1-4}alcanoilamino$, $N-(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquilS(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2sulfamoilo$, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre
- 25
- 30

X
69

C₁₋₆alquilo; donde R¹⁹ y R²⁰ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R²²;

R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetilsulfamoilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un inhibidor IBAT particular se selecciona entre uno cualquiera de los Ejemplos 1-4 de WO 03/022830, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los Ejemplos 1-4 se incorporan a la presente por referencia. Las reivindicaciones 1-8 de WO 03/022830 también se incorporan a la presente por referencia. Un inhibidor IBAT seleccionado entre WO 03/022830 es uno cualquiera de:

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

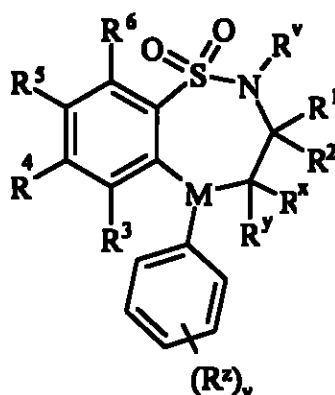
1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(N-((R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina sal amoniacal

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

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

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros inhibidores IBAT apropiados son aquellos descritos en WO 03/022286. Otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (EI):



(EI)

donde:

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

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

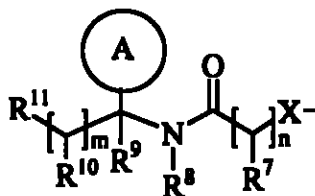
R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2;

M se selecciona entre -N- o -CH-;

R^z se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo;

v es 0-5;

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



(EIA)

R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, C₁₋₄alcanoilamino, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, C₁₋₄alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₄alcoxicarbonilo, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo; donde R³ y R⁶ y el otro de R⁴ y R⁵ se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios R¹⁶:

10 **X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; donde R^a es hidrógeno o C₁-alquilo y b es 0-2;**

El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el anillo A se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁷;

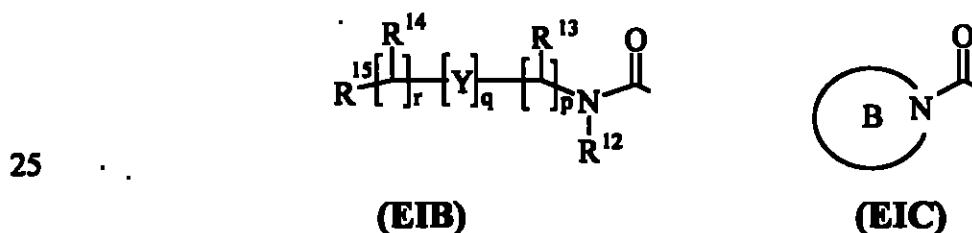
R⁷ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁷ se
15 sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre R¹⁸;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo:

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹⁰ se sustituye opcionalmente por uno o varios radicales seleccionados entre
20 R¹⁹;

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



donde:

Y es $-N(R^n)-$, $-N(R^n)C(O)-$, $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)_vN(R^n)C(O)-$, $-O-$, y $-S(O)a-$; donde a es 0-2, v es 1-2, R^s y R^t se seleccionan

3
72

independientemente entre hidrógeno o C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido por R²⁶ y Rⁿ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; y cuando q es 0, R¹⁴ se puede seleccionar adicionalmente entre hidroxilo; donde R¹³ y R¹⁴ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente por uno o varios radicales seleccionados entre R²⁰;

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

p es 1-3; donde los valores de R¹³ pueden ser iguales o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; donde los valores de R¹⁴ pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-2; donde los valores de R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes;

n es 1-3; donde los valores de R⁷ pueden ser iguales o diferentes;

El anillo B es un heterociclilo enlazado con un nitrógeno en el carbono, sustituido por un grupo seleccionado entre R²³, y sustituido opcionalmente y adicionalmente en el carbono por uno o varios R²⁴; y donde si el citado heterociclilo enlazado a un nitrógeno contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R²⁵;

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, C₁₋₄alcanoilamino, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, C₁₋₄alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo; donde R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R²¹;

73

R^{19} , R^{20} , R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, $N-(C_{1-4}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2amino$,
5 $C_{1-4}alcanoilamino$, $N-(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquilS(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2sulfamoilo$, carbociclilo, heterociclilo, benciloxycarbonilamino, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$,
10 donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo; donde R^{19} , R^{20} , R^{24} y R^{26} pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R^{22} ;

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

20 R^{23} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^s)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^s)$, $-P(O)(OH)(R^s)$ o $-P(O)(OR^s)(R^h)$ donde R^s y R^h se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo;

R^{25} se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, $C_{1-6}alquilsulfonilo$, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, carbamoilo, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$,
25 $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un inhibidor IBAT particular se selecciona entre uno cualquiera de
30 los Ejemplos 1-39 de WO 03/022286, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

2/74

los compuestos de los Ejemplos 1-39 se incorporan a la presente por referencia. Las reivindicaciones 1-10 de WO 03/022286 también se incorporan a la presente por referencia. Un inhibidor IBAT seleccionado entre WO 03/022286 es uno cualquiera de:

- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-
- 10 tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxibutil)
- 15 carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil) carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
- 25 1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-
- 30 carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;

6
75

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

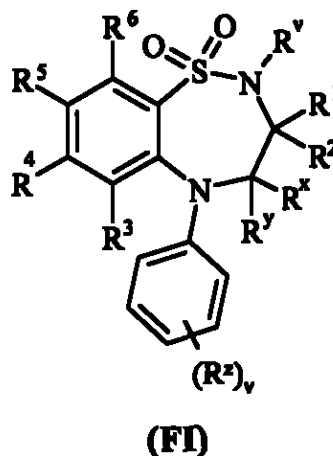
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(S)-1-[*N*-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R)- α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina; o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

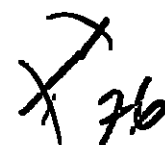
Otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora IBAT tienen la siguiente estructura de fórmula (FFI):



donde:

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

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

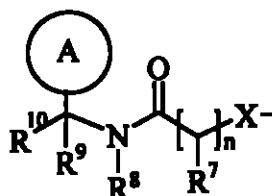


R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2;

R^z se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo;

v es 0-5;

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



(FIA)

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo; donde R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{17} ;

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

El anillo A es arilo o heteroarilo; donde el anillo A se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{18} ;

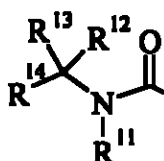
R^7 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^7 se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales

seleccionados entre R^{19} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{20} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

5 R^9 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, $N-(C_{1-10}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ amino, $N,N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_3$ amonio, C_{1-10} alcanoilamino, $N-(C_{1-10}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ sulfamoilo, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilamino, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ sulfamoilamino, C_{1-10} alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, 15 heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquilenos) $_p$ - R^{21} -(C_{1-10} alquilenos) $_q$ - o heterociclilo-(C_{1-10} alquilenos) $_r$ - R^{22} -(C_{1-10} alquilenos) $_s$; donde R^{10} se sustituye opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{23} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno 20 se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{24} ; o R^{10} es un grupo de fórmula (FIB):



(FIB)

donde:

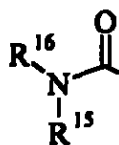
25 R^{11} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcanoilo, $N-(C_{1-10}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilo,

X/78

N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilamino, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{12} y R^{13} pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{25} ; y donde si el
5 citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{26} ;

R^{14} se selecciona entre hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcanoilo, N -(C_{1-10} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ carbamoilo,
10 C_{1-10} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquilenos) $_p$ - R^{27} -(C_{1-10} alquilenos) $_q$ -
15 heterociclilo-(C_{1-10} alquilenos) $_r$ - R^{28} -(C_{1-10} alquilenos) $_s$; donde R^{14} se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{29} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{30} ; o R^{14} es un grupo de fórmula (FIC):



20

(FIC)

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

R^{16} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; donde R^{16} se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios grupos seleccionados entre
25 R^{31} ;

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

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{23} , R^{25} , R^{29} o R^{31} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo,
30 C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, N -(C_{1-10} alquil)amino,

79

N,N-(C_{1-10} alquil)₂amino, *N,N,N*-(C_{1-10} alquil)₃amónio, C_{1-10} alcanoilamino, *N*-(C_{1-10} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-10} alquil)₂carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O)_a donde *a* es 0 a 2, *N*-(C_{1-10} alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C_{1-10} alquil)₂sulfamoilo, *N*-(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, *N,N*-(C_{1-10} alquil)₂sulfamoilamino,
 5 C_{1-10} alcoxycarbonilamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquilenos)_p-R³²-(C_{1-10} alquilenos)_q- o heterociclilo-(C_{1-10} alquilenos)_r-R³³-(C_{1-10} alquilenos)_s; donde R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹ o R³¹ pueden ser sustituidos opcionalmente e
 10 independientemente en el carbono por uno o varios R³⁴; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R³⁵;

R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² o R³³ se seleccionan independientemente entre -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-,
 15 -NR³⁶C(O)- o -C(O)NR³⁶-; donde R³⁶ se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y *x* es 0-2;

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

R³⁴ se selecciona entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo,
 20 trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N*-metilsulfamoilamino y *N,N*-dimetilsulfamoilamino;

25 R²⁰, R²⁴, R²⁶, R³⁰ o R³⁵ se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

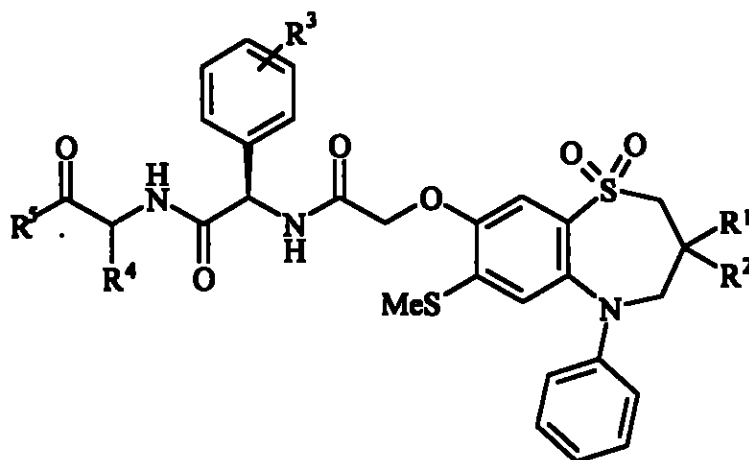
o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco
 30 farmacéuticamente aceptable de los mismos.



Unos inhibidores IBAT apropiados con la estructura anterior se seleccionan entre uno cualquiera de:

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-
- 5 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R/S)- α -{*N*-[1-(R)-2-(S)-1-
- 10 hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoilo}bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina (ambos enantiómeros);
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N*-{2-(S)-[*N*-(carbamoilmetil) carbamoil]pirrolidin-1-
- 15 ilcarbonilmetil}carbamoilo)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R)- α -{*N*-[2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil]carbamoilo}bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina; o
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco
- 25 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros inhibidores IBAT apropiados incluyen un compuesto de fórmula (GI):

7X
81

(GI)

donde:

- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre C_{1-4} alquilo;
- 5 R^3 es hidrógeno, hidroxilo o halo;
- R^4 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, metoxi y metilS(O)a donde a es 0-2
- R^5 es hidroxilo o $HOC(O)CH(R^6)NH-$;
- R^6 se selecciona entre hidrógeno y C_{1-3} alquilo opcionalmente
- 10 sustituido por hidroxilo, metoxi y metilS(O)a donde a es 0-2;
- o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- con la condición de que cuando R^1 y R^2 son ambos butilo, R^5 es hidroxilo y R^4 es metiltiometoilo, metilsulfinilmetoilo, 2-metiltioetilo, hidroximetilo,
- 15 metoximetilo; R^3 no es hidrógeno; y con la condición de que cuando R^1 y R^2 son ambos butilo, R^5 es $HOC(O)CH(R^6)NH-$, R^6 es hidroximetilo y R^4 es hidroximetilo; R^3 no es hidrógeno.

Unos inhibidores IBAT apropiados con la anterior estructura se seleccionan entre uno cualquiera de:

- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N'-((S)-1-carboxietil) carbamoyl]bencil) carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N'-((S)-1-carboxipropil) carbamoyl]bencil) carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiacepina;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-

24
83

- carboxibutil) carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-
- 5 tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-metilbutil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-3-
- 10 metilbutil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-hidroxietyl)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-hidroxiopropil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-metiltioetyl)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-
- 20 tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-metilsulfinetyl)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-
- 25 mesiletil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-metoxietyl)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-3-metiltiopropil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-

25
84

tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-3-metilsulfonilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina; o

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

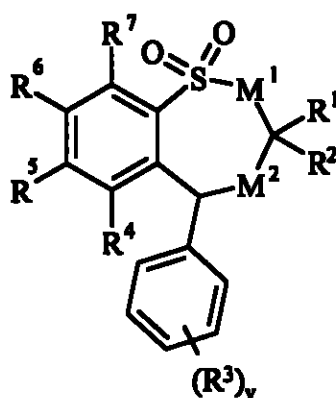
o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Otros inhibidores IBAT apropiados con la estructura anterior se seleccionan entre:

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

- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina.

... Otros inhibidores IBAT apropiados son los que tienen la estructura (HI):



(HI)

20

donde

M^1 es $-CH_2-$ o $-NR^{21}-$;

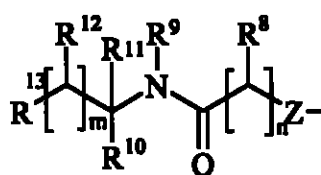
M^2 es $-CR^{22}R^{23}-$ o $-NR^{24}-$; siempre que si M^1 es $-NR^{21}-$, M^2 es $-CR^{22}R^{23}-$;

26/45

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

R^3 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo; v es 0-5;

uno de R^5 y R^6 es un grupo de fórmula (HIA):



(HIA)

R^4 y R^7 y el otro de R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N -(C_{1-4} alquil)amino, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ amino, C_{1-4} alcanoilamino, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-4} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-4} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ sulfamoilo; donde R^4 y R^7 y el otro de R^5 y R^6 se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios R^{25} ;

Z es -O-, -N(R^8)-, -S(O) $_b$ - o -CH(R^8)-; donde R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y b es 0-2;

R^8 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^8 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{26} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{27} ;

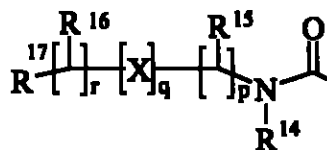
R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

86

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; o R^{10} y R^{11} juntos forman C_{2-6} alquileno; donde R^{10} y R^{11} o R^{10} y R^{11} juntos pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios
5 radicales seleccionados entre R^{28} ; y donde si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por uno o varios R^{29} ;

R^{12} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; donde R^{12} se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales
10 seleccionados entre R^{30} ; y donde si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por uno o varios R^{31} ;

R^{13} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo,
15 C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcoxycarbonilo, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, N -(C_{1-10} alquil)amino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ amino, N,N,N -(C_{1-10} alquil) $_3$ amonio, C_{1-10} alcanoilamino, N -(C_{1-10} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilo,
20 N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilamino, C_{1-10} alcoxycarbonilamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, grupo heterocíclico, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquileno) $_c$ - R^{32} -(C_{1-10} alquileno) $_f$ o heterociclilo-(C_{1-10} alquileno) $_g$ - R^{33} -(C_{1-10} alquileno) $_h$; donde R^{13} se puede
25 sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{36} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{37} ; o R^{13} es un grupo de fórmula (H1B):



(HIB)

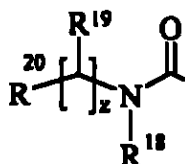
donde:

X es $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)-$, $-O-$, y $-S(O)_a-$; donde a es 0-2 y R^{38} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

5 R^{14} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino,
 10 $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquil $S(O)_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ sulfamoilo, carbociclilo o un grupo heterocíclico; donde R^{15} y R^{16} pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{41} ; y donde si el
 15 citado heterociclilo contiene un grupo $-NH-$, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{42} ;

R^{17} se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi,
 20 $N-(C_{1-10}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-10} alcanoilamino, $N-(C_{1-10}$ alquil)carbamoilo, C_{1-10} alcoxycarbonilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquil $S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ sulfamoilo, $N-(C_{1-10}$ alquil)sulfamoilamino, $N,N-(C_{1-10}$ alquil) $_2$ sulfamoilamino,
 25 carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, un grupo heterocíclico, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo- $(C_{1-10}$ alquileno) $_e$ - R^{43} -(C_{1-10} alquileno) $_f$ o heterociclilo- $(C_{1-10}$ alquileno) $_g$ - R^{44} -(C_{1-10} alquileno) $_h$; donde R^{17} se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{47} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo
 30 $-NH-$, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{48} ; o R^{17} es un grupo de fórmula (HIC):

4
88

(HIC)

donde:

R^{18} se selecciona entre hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

- 5 R^{19} se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, carbociclilo o un grupo heterocíclico; donde R^{19} puede ser sustituido opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios radicales seleccionados entre R^{51} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo
- 10 seleccionado entre R^{52} ;

- R^{20} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcoxycarbonilo, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, N -(C_{1-10} alquil)amino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ amino, N,N,N -(C_{1-10} alquil) $_3$ amino, C_{1-10} alcanoilamino, N -(C_{1-10} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilo, N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilamino, C_{1-10} alcoxycarbonilamino, carbociclilo, carbociclilo C_{1-10} alquilo, un grupo
- 20 heterocíclico, heterociclilo C_{1-10} alquilo, carbociclilo-(C_{1-10} alquilenio) $_e$ - R^{53} -(C_{1-10} alquilenio) $_f$ o heterociclilo-(C_{1-10} alquilenio) $_g$ - R^{54} -(C_{1-10} alquilenio) $_h$; donde R^{20} puede ser sustituido opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R^{57} ; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese
- 25

4/89

nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R^{58} ;

p es 1-3; donde los valores de R^{15} pueden ser iguales o diferentes;

q es 0-1;

5 r es 0-3; donde los valores de R^{16} pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-2; donde los valores de R^{12} pueden ser iguales o diferentes;

n es 1-2; donde los valores de R^8 pueden ser iguales o diferentes;

z es 0-3; donde los valores de R^{19} pueden ser iguales o diferentes;

R^{21} se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

10 R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2;

R^{24} se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-6} alcanoiloxi;

15 R^{25} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N -(C_{1-4} alquil)amino, N,N -(C_{1-4} alquil)₂amino, C_{1-4} alcanoilamino, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil)₂carbamoilo, C_{1-4} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2,

20 C_{1-4} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-4} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-4} alquil)₂sulfamoilo; donde R^{25} puede ser sustituido opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R^{67} ;

R^{26} , R^{28} , R^{30} , R^{36} , R^{41} , R^{47} , R^{51} y R^{57} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{2-10} alquinilo, C_{1-10} alcoxi, C_{1-10} alcanoilo, C_{1-10} alcanoiloxi, C_{1-10} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-10} alquil)amino, N,N -(C_{1-10} alquil)₂amino, N,N,N -(C_{1-10} alquil)₃amonio, C_{1-10} alcanoilamino, N -(C_{1-10} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil)₂carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2,

25 N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil)₂sulfamoilo,

30 N -(C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil)₂sulfamoilamino,

9/90

C₁₋₁₀alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbocicliloC₁₋₁₀alquilo, un grupo heterocíclico, heterocicliloC₁₋₁₀alquilo, carbociclilo-(C₁₋₁₀alquileo)_e-R⁵⁹-(C₁₋₁₀alquileo)_f- o heterociclilo-(C₁₋₁₀alquileo)_g-R⁶⁰-(C₁₋₁₀alquileo)_h-; donde R²⁶, R²⁸, R³⁰, R³⁶, R⁴¹, R⁴⁷, R⁵¹ y R⁵⁷ pueden ser sustituidos opcionalmente e independientemente en el carbono por uno o varios R⁶³; y donde si el citado heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre R⁶⁴;

R²⁷, R²⁹, R³¹, R³⁷, R⁴², R⁴⁸, R⁵², R⁵⁸ y R⁶⁴ se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, sulfamoilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, bencilo, fenetilo, benzoilo, fenilsulfonilo y fenilo;

R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴, R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁹ y R⁶⁰ se seleccionan independientemente entre -O-, -NR⁶⁵-, -S(O)_x-, -NR⁶⁵C(O)NR⁶⁶-, -NR⁶⁵C(S)NR⁶⁶-, -OC(O)N=C-, -NR⁶⁵C(O)- o -C(O)NR⁶⁵-; donde R⁶⁵ y R⁶⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo, y x es 0-2;

R⁶³ y R⁶⁷ se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, 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, metilsulfinilo, mesilo, N-metilsulfamoilo y N,N-dimetilsulfamoilo; y

e, f, g y h se seleccionan independientemente entre 0-2;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros inhibidores IBAT apropiados con la estructura anterior se seleccionan entre uno cualquiera de:

91

(+/-)-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;

5 (+/-)-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina;

1,1-dioxo-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-fenil-7-(N-{ α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiapina; o
10 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(N-{1-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-1-(ciclohexil)metil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina.

15 Se pueden preparar compuestos de fórmula (AI), (BI), (CI), (DI), (EI), (FI), (GI) y (HI) o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos mediante procesos conocidos en el arte.

En un aspecto particular de la invención, un inhibidor IBAT o una
20 sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos es una sal de un inhibidor IBAT farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Unas sales apropiadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados arriba y otros compuestos divulgados en la presente son
25 por ejemplo, una sal con adición de ácido de un compuesto de la invención la cual es suficientemente alcalina, por ejemplo una sal de adición de ácido con por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo un ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acetato o maleico. Adicionalmente, una sal apropiada farmacéuticamente
30 aceptable sal de un compuesto que es lo suficientemente acídica es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de

43
92

metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que posee un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o

5 tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos con inhibidor IBAT divulgados en la presente se pueden administrar en forma de un profármaco que se degrada en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto inicial. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo*.

10

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo carboxi o hidroxi es por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o el alcohol inicial. Unos ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables de

15 carboxi incluyen C₁₋₆alcoximetil ésteres por ejemplo metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidilo ésteres, C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquil ésteres por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y C₁₋₆alcoxycarboniloxietil ésteres por

20 ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos como fosfato ésteres y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que resultan de la hidrólisis *in vivo* de la

25 degradación del éster para obtener el grupo hidroxi inicial. Ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de ésteres hidrolizables *in vivo* que forman grupos hidroxi incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo substituidos, alcoxycarbonilo (para obtener ésteres

30 alquilo carbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para producir carbamatos),

4/93

dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de radicales en el benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados del átomo de nitrógeno del anillo vía un grupo metileno en la posición 3- o 4- del anillo de benzoilo.

Un valor apropiado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo carboxi es por ejemplo, *N*-C₁₋₆alquilo o *N,N*-di-C₁₋₆alquilo como *N*-metilo, *N*-etilo, *N*-propilo, *N,N*-dimetilo, *N*-etil-*N*-metilo o *N,N*-dietil amida.

Experimental

Los cuatro ejemplos siguientes *in vitro* (Ejemplos A-D) ilustran la forma como se pueden emplear las sales de calcio para reducir las concentraciones de sal biliar en soluciones acuosas. Estos experimentos ilustran el mecanismo subyacente para el secuestro de ácido biliar *in vivo*.

Ejemplo A Reducción de la concentración de ácido taurocólico en un fluido intestinal simulado causada por la adición de cloruro de calcio

Se preparó una solución que simulaba el fluido intestinal humano en estado de ayuno, FaSSIF, disolviendo los siguientes componentes en agua desionizada:

	Taurocolato sódico	3.1 mM
	E-fosfatidilcolina	0.75 mM
20	Fosfato sódico	28.7 mM
	Cloruro de sodio	105.8 mM

El pH se ajustó a 6.5.

Se preparó una solución separada de cloruro de calcio disolviendo 149.2 mM de la sal en agua desionizada.

Se agregaron 5.0 ml de FaSSIF a cada uno de los siete frascos de vidrio. Se agregó un volumen conocido, que varía entre 0 y 0.5 ml de la solución de cloruro de calcio a cada frasco. Cada muestra se inspeccionó visualmente inmediatamente después de la adición del cloruro de calcio.

Se retiró un volumen de 1.0 ml de cada muestra y se centrifugó durante 20 minutos a 14 000 rpm. Se recolectó el sobrenadante transparente de cada muestra y se analizó su contenido de ácido biliar. Los

4594

análisis se efectuaron mediante un estuche de análisis de ácido biliar que emplea una reacción enzimática con color. La concentración de ácido biliar es proporcional a la intensidad del color, que se determina mediante una espectrofotometría.

5 *Tabla A. El efecto de la adición de cloruro de calcio al FaSSIF sobre la concentración de taurocolato como se refleja en la absorbencia de la muestra después de la reacción enzimática con color.*

Muestra	Cantidad de cloruro de calcio agregada (μmol)	Absorbencia
A	0	0.0943
B	7.5	0.0933
C	14.9	0.0890
D	22.4	0.0843
E	29.8	0.0783
F	44.8	0.0735
G	74.6	0.0718

Tabla A

10 En todas las muestras se formó un producto precipitado inmediatamente después de la adición del cloruro de calcio. Además, la cantidad de producto precipitado pareció aumentar a medida que se incrementaba el volumen de la solución de cloruro de calcio. Los análisis del ácido biliar muestran que la concentración de taurocolato en la solución acuosa se redujo cuando se aumentaba la cantidad agregada del cloruro de calcio.

15

Ejemplo B Reducción de la concentración de ácidos biliares en una solución acuosa causada por la adición de cloruro de calcio

20 Se preparó una solución conteniendo una mezcla de ácidos biliares disolviendo los siguientes componentes en agua desionizada:

Litocolato sódico	0.27 mM
Ecoxicolato sódico	.2 mM

95

- Ursodeoxicolato sódico 0.34 mM
- Colato sódico 0.24 mM
- E-fosfatidilcolina 0.74 mM
- Solución amortiguadora TES 30.3 mM
- 5 Cloruro de sodio 100.1 mM
- El pH se ajustó a 7.4.

Se preparó una solución de cloruro de calcio disolviendo los siguientes componentes en agua desionizada:

- Cloruro de calcio 200.2 mM
- 10 Solución amortiguadora TES 30.3 mM
- Cloruro de sodio 100.1 mM
- El pH se ajustó a 7.4.

Se agregaron 2.0 ml de la solución de ácido biliar a cada uno de los 6 frascos de vidrio. Se agregó un volumen conocido, que varía entre 0 a 300 μ l, de la solución de cloruro de calcio a cada frasco. Cada muestra se inspeccionó visualmente inmediatamente después de la adición del cloruro de calcio. Se trasladaron 1.5 ml de cada muestra a un tubo de centrifugado y se centrifugó durante 20 minutos a 14 000 rpm. Se recolectó el sobrenadante transparente y el contenido de ácido biliar se analizó. Los análisis se efectuaron mediante un estuche de análisis de ácido biliar que emplea una reacción enzimática con color. La concentración de ácido biliar es proporcional a la intensidad del color, que se determina mediante una espectrofotometría.

25 *Tabla B. El efecto de la adición de cloruro de calcio sobre la concentración de ácido biliar.*

Muestra	Cantidad de cloruro de calcio Agregada (μ mol)	Concentración de ácidos biliares (mM)
A	0	2.9
B	3.0	2.2
C	6.0	2.1

44
96

D	12.0	1.9
E	30.0	0.8
F	60.1	0.7

Tabla B

De nuevo, en todas las muestras se formó un producto precipitado inmediatamente después de la adición del cloruro de calcio. Además, la cantidad de producto precipitado pareció aumentar a medida que se incrementaba el volumen de la solución de cloruro de calcio. Los análisis del ácido biliar muestran que la concentración de taurocolato en la solución acuosa se redujo cuando se aumentaba la cantidad agregada del cloruro de calcio.

Ejemplo C Reducción de la concentración de glicodeoxicolato sódico (GDC) en una solución acuosa causada por la adición de fosfato de calcio

Se preparó una solución matriz de glicodeoxicolato sódico (GDC) disolviendo las siguientes sustancias en agua desionizada:

	Glicodeoxicolato sódico (GDC)	15.0 mM
	Fosfato sódico	28.9 mM
15	Cloruro de sodio	106 mM

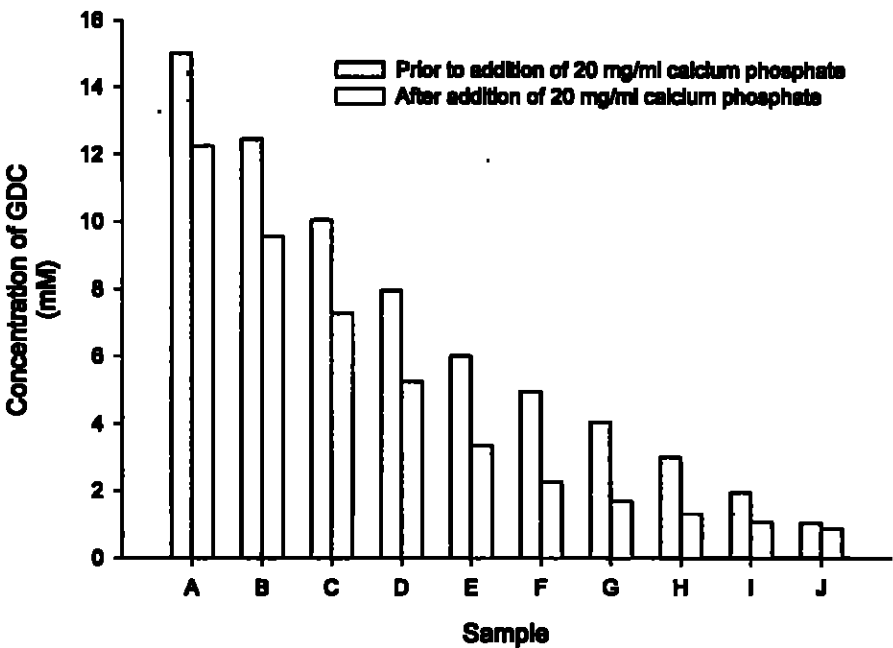
El pH se ajustó a 7.4 con hidróxido de sodio.

También se preparó una solución amortiguadora similar con el mismo contenido, salvo por el ácido biliar.

Por peso se agregaron 200 mg de fosfato de calcio (cristalino) a cada uno de los 10 frascos de vidrio etiquetados A – J. Se agregó la solución matriz GDC y la solución amortiguadora a diferentes proporciones a las muestras de manera que el volumen total de la solución en cada muestra fuera de 10 ml. Las concentraciones resultantes iniciales de GDC en las muestras fueron de 1 – 15 mM. Las muestras se equilibraron durante varias horas. El material sólido de las muestras se retiró mediante centrifugado y / o filtración, y se analizó el contenido de GDC de los sobrenadantes transparentes resultantes. Los análisis se efectuaron mediante una HPLC.

100
97

Figura C. Reducción de la concentración de glicodeoxicolato (GDC) en soluciones acuosas causadas por la adición de fosfato de calcio.



5

Figura C

Los resultados de los análisis muestran que la concentración de GDC se redujo por la presencia de fosfato de calcio en todas las muestras.

Ejemplo D Reducción de la concentración de deoxicolato sódico (DC) en una solución acuosa causada por la adición de fosfato de calcio

10

Se preparó una solución matriz de deoxicolato sódico (DC) disolviendo las siguientes sustancias en agua desionizada:

- Glicodeoxicolato sódico (DC) 20.1 mM
- Fosfato sódico 28.9 mM
- Cloruro de sodio 106 mM

15

El pH se ajustó a 7.4 con hidróxido de sodio.

También se preparó una solución amortiguadora similar con el mismo contenido salvo por el ácido biliar.

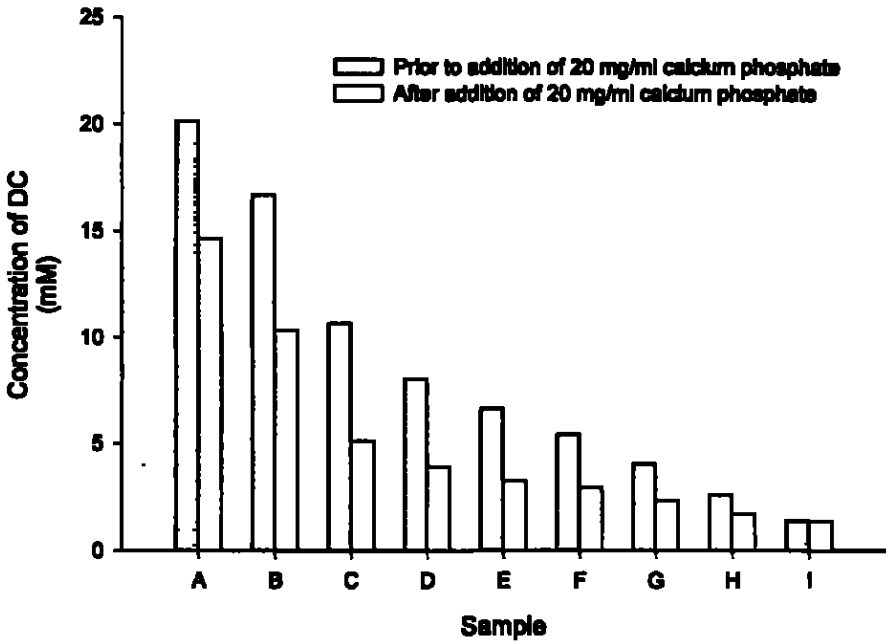
20

Por peso se agregaron 200 mg de fosfato de calcio (cristalino) a cada uno de los 9 frascos de vidrio etiquetados A – I. Se agregó la solución matriz GDC y la solución amortiguadora a diferentes proporciones a las muestras de manera que el volumen total de la solución en cada muestra

98

fuera de 10 ml. Las concentraciones resultantes iniciales de DC en las muestras fueron de 1 – 20 mM. Las muestras se equilibraron durante varias horas. El material sólido de las muestras se retiró mediante centrifugado y / o filtración, y se analizó el contenido de GDC de los sobrenadantes transparentes resultantes. Los análisis se efectuaron mediante una HPLC.

Figura D. Reducción de la concentración de deoxicolato (DC) en soluciones acuosas causada por la adición de fosfato de calcio.



Los resultados de los análisis claramente mostraron una reducción de la concentración de DC debido a la presencia de fosfato de calcio en todas las muestras.

Se pueden utilizar perros con colon fistulado para demostrar la efectividad de la combinación de la presente invención en la prevención de diarrea. El inhibidor IBAT se dosifica oralmente a una dosis que causará diarrea, por ejemplo 25-50µmol/kg. Luego se introduce la sal metálica en el colon, a través de la fistula, para ver si se puede prevenir la diarrea. La dosis de la sal metálica varía y se puede determinar después de analizar la concentración del ácido biliar en las heces de los perros que han sido expuestos a la misma dosis de inhibidor IBAT. El siguiente ejemplo

X 99

(Ejemplos E) ilustra la forma en que se mide el efecto de reducción de una sal metálica en la concentración de ácido biliar *in vivo*.

Ejemplo E Reducción *in vivo* de la concentración de ácido biliar en la fase fecal acuosa del perro tratado con un inhibidor IBAT mediante la administración de cloruro de calcio a través del colon

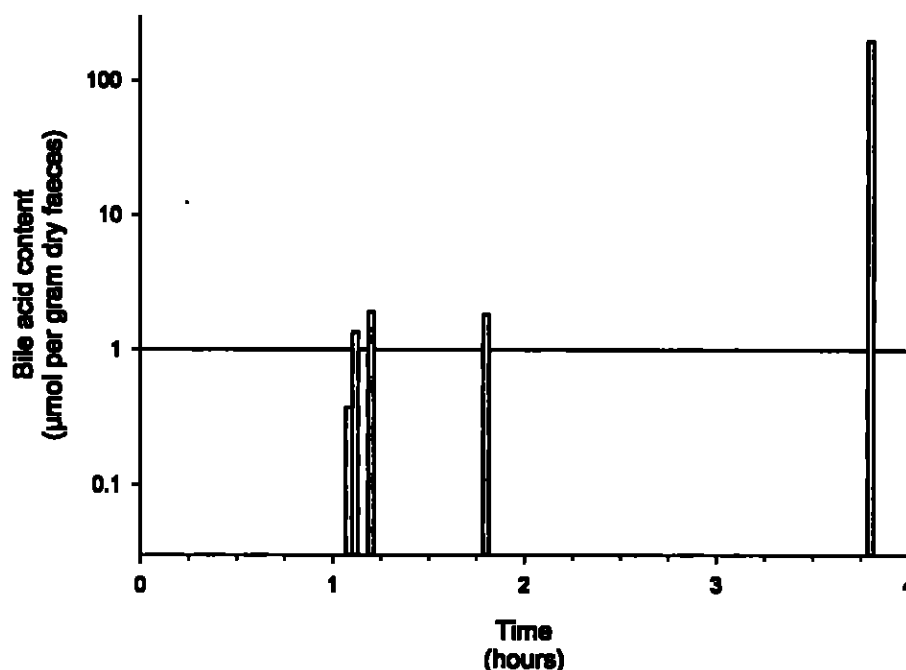
Se utilizaron perros labrador con una fistula en el colon para estudiar el efecto de la administración de una solución acuosa de cloruro de calcio a través del colon sobre el contenido de ácido biliar en el agua fecal de perros tratados con un inhibidor IBAT.

Se administró una solución de un inhibidor IBAT directamente al estómago del perro por medio de una sonda orogástrica ($t = 0$ horas). Se alimentó el perro 30 minutos después de la administración del inhibidor IBAT ($t = 0.5$ horas). La solución de cloruro de calcio se administró 60 minutos después de la dosis de inhibidor IBAT ($t = 1$ hora).

Se recolectaron las heces durante las 8 primeras horas después de la administración y se tomó el tiempo de cada deposición. Cada muestra de la heces se homogenizó con un mezclador de alta cizalla y posteriormente se centrifugó para separar el material sólido de la fase fecal acuosa. El contenido del ácido biliar en el agua fecal se recolectó y se analizó. La cantidad de ácido biliar en el agua fecal se relacionó con la cantidad de material sólido en cada muestra de heces.

Figura E. Concentraciones de ácido biliar en el agua fecal de perros tratados con un inhibidor IBAT después de la administración de cloruro de calcio a través del colon.

✓ 100

**Figura E**

Los resultados muestran que siempre que hay presencia de cloruro de calcio en el colon, la concentración de ácido biliar es relativamente constante. Después de aproximadamente 3.5 horas, la mayor parte del cloruro de calcio ya se eliminó del colon, bien sea por absorción o por deposición. En este punto, el inhibidor IBAT aún está activo en su sitio de acción y el flujo de ácidos biliares hacia el colon continúa siendo sustancial. La ausencia de cloruro de calcio en el colon permite una alta concentración de ácido biliar en la deposición.

De conformidad con otra característica de la invención, se dispone la utilización de una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, para la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De conformidad con otra característica de la invención, se dispone la utilización de una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, en

101

la manufactura de un medicamento para la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Un método para prevenir la diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende la administración a un paciente que lo requiera, de una sal metálica, donde la
- 10 sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el ileo terminal, el intestino ciego y / o el colon.

- De conformidad con otra característica de la invención, se dispone la utilización de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en
- 15 combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el ileo terminal, el intestino ciego y / o el colon, en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

- 20 Lo apropiado es que la producción de un efecto inhibidor IBAT significa el tratamiento de estados hiperlipidémicos. Lo apropiado es que la producción de un efecto inhibidor IBAT significa el tratamiento de estados dislipidémicos y desórdenes como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL alto), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL
- 25 alto), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo). Lo apropiado es que la producción de un efecto inhibidor IBAT significa el tratamiento de diferentes estados clínicos como aterosclerosis, arterioesclerosis, arritmia, estados hiper-trombóticos, disfunciones vasculares, disfunciones
- 30 endoteliales, insuficiencias cardíacas, cardiopatías isquémicas, enfermedades cardiovasculares, infarto del miocardio, angina de pecho,

1
102

insuficiencia venosa periférica, inflamación de los tejidos vasculares como el corazón, las válvulas, el sistema vascular, las arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, vetas vasculares de grasa, leucocitos, monocitos y / o infiltración macrófaga, engrosamiento de la capa íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y accidente isquémico transitorio. Lo apropiado es que la producción de un efecto inhibidor IBAT significa el tratamiento de aterosclerosis, cardiopatías isquémicas, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia venosa periférica, apoplejía y accidente isquémico transitorio.

De conformidad con otra característica de la invención, se dispone la utilización de una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, en la manufactura de un medicamento para el uso en la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, medicamento este que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon.

De conformidad con otra característica de este aspecto de la invención, se dispone un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que requiera el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon.

103

Por lo tanto, de conformidad con la presente invención, se dispone un método para prevenir la diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que requiera el citado tratamiento, que comprende la administración al citado animal de la citada cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el

104

intestino ciego y / o el colon, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; para el uso en la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en una forma apropiada para su administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula. En general, las composiciones anteriores se pueden preparar en forma convencional empleando unos excipientes convencionales.

De conformidad con una característica adicional de la invención, se dispone un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, para uso como un medicamento.

De conformidad con una característica adicional de la invención, se dispone un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con una característica adicional de la invención, se dispone un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, para el uso en la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco

farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los
5 mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, opcionalmente con instrucciones para su utilización.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone
10 un estuche que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, opcionalmente con instrucciones para su utilización; para el uso en la
15 producción de un efecto inhibidor IBAT, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los
20 mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon; opcionalmente con instrucciones para su utilización; para el uso en la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un
25 solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende:

X
106

a) un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una primera forma de dosis unitaria;

5 b) una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon; en una segunda forma de dosis unitaria; y

c) contenedor significa para contener la primera y la segunda forma de dosis unitarias citadas; y opcionalmente

d) con instrucciones para su utilización.

10 De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende:

a) un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una primera forma de dosis unitaria;

15 b) una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon; en una segunda forma de dosis unitaria; y

c) contenedor significa para contener la primera y la segunda forma de dosis unitarias citadas; y opcionalmente

20 d) con instrucciones para su utilización;

para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende:

25 a) un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una primera forma de dosis unitaria;

b) una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon; en una
30 segunda forma de dosis unitaria; y

107

c) contenedor significa para contener la primera y la segunda forma de dosis unitarias citadas; y opcionalmente

d) con instrucciones para su utilización;

para el uso en la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone una combinación que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone una combinación que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, para el uso en la prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad efectiva de una sal metálica,

111
108

donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; a un animal de sangre caliente, tal como el hombre que requiera el citado tratamiento terapéutico.

- 5 De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente
- 10 aceptable, en combinación con una cantidad efectiva de una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT, en un animal de sangre caliente,
- 15 tal como el hombre.

- De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se dispone un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- 20 opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad efectiva de una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; para el uso en la
- 25 prevención de diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

- 30 El inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, normalmente se

109

administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el rango de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0.01-50 mg/kg, y se esperaría obtener una dosis terapéuticamente efectiva así. Una dosis unitaria en forma de tableta o cápsula por lo general contiene, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. En un aspecto de la invención, se emplea una dosis diaria en el rango de 0.02-50 mg/kg. En otro aspecto, se emplea una dosis diaria en el rango de 0.02-20 mg/kg. En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el rango de 0.001- 20 mg /kg o 0.1 - 200 mg /día, particularmente 1 -20 mg/ día para obtener una dosis terapéuticamente efectiva. Sin embargo la dosis diaria necesariamente deberá variar dependiendo del anfitrión tratado, la ruta de administración en particular y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto el facultativo que está tratando un paciente en particular puede determinar la dosis óptima.

La sal metálica normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria que necesariamente deberá variar dependiendo del anfitrión tratado, la ruta de administración en particular y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto el facultativo que está tratando un paciente en particular puede determinar la dosis óptima. Lo apropiado es una dosis de 2g o menos por paciente por día. Lo apropiado es una dosis de 1g o menos por paciente por día. Lo más apropiado será 500mg o menos por paciente por día. En otro aspecto, se emplea una dosis diaria en el rango de 50-100 mg por día.

La dosis de cada uno de los dos fármacos y sus proporciones se debe adaptar de manera que se obtengan los mejores efectos de tratamiento, como se define en las pautas nacionales e internacionales (las cuales se revisan y redefinen periódicamente).

H3
110

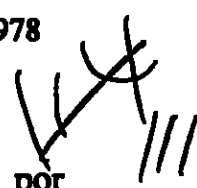
Para evitar dudas, cuando se hace referencia a la prevención de la diarrea que resultaría del exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, se debe entender que también hace referencia al tratamiento de una diarrea causada por un exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La terapia de combinación definida arriba también puede abarcar, además de la combinación, una o varias sustancias y / o tratamientos adicionales. El citado tratamiento conjunto se puede obtener mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Otras sustancias apropiadas incluyen inhibidores de reductasa HMG Co-A, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Unos inhibidores de reductasa HMG Co-A, sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos son las estatinas muy conocidas en el arte. Las estatinas particulares son fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y rosuvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una estatina en particular es atorvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una estatina más particular es atorvastatina sal de calcio. Otra estatina más particular es rosuvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una estatina particular preferida es rosuvastatina sal de calcio.

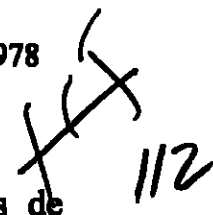
Otras sustancias adicionales apropiadas incluyen:

- Un inhibidor CETP (proteína de transferencia colessterol éster), por ejemplo aquellos referenciados y descritos en WO 00/38725 página 7



línea 22 - página 10, línea 17 que se incorporan a la presente por referencia;

- 5 ➤ Un agonista de absorción de colesterol por ejemplo las acetidinonas como SCH 58235 y aquellos descritos en US 5,767,115 que se incorporan a la presente por referencia;
- Un inhibidor MTP (proteína de transferencia microsomal) por ejemplo aquellos descritos en Science, 282, 751-54, 1998 que se incorporan a la presente por referencia;
- 10 ➤ Un derivado de ácido fibríco; por ejemplo clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato;
- Un derivado de ácido nicotínico, por ejemplo ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;
- un compuesto fitosterol por ejemplo estanoles;
- probucol;
- 15 ➤ un compuesto anti-obesidad por ejemplo orlistat (EP 129,748) y sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629);
- un compuesto antihipertensivo por ejemplo un inhibidor de enzima angiotensina convertidora (ACE), un antagonista de receptor angiotensina II, antiadrenérgicos, antiadrenérgicos alfa,
- 20 antiadrenérgicos beta, antiadrenérgicos combinados alfa / beta, un estimulante antiadrenérgicos, un bloqueador de canal de calcio, un diurético o un vasodilatador;
- insulina;
- sulfonilúreas incluyendo glibenclamida, tolbutamida;
- 25 ➤ metformina; y / o
- acarbosa;
- o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre
- 30 caliente, tal como el hombre que requiera el citado tratamiento terapéutico.



Unos inhibidores ACE particulares o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo metabolitos activos, que se pueden utilizar como una sustancia adicional, incluyen pero no se limitan a los siguientes compuestos:

5 alacepril, alatriopril, altiopril calcio, ancovenin, benazepril, clorhidrato de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutatione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico,

10 fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprílico, glicopril, hemorfin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceina A, muraceina B, muraceina C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, clorhidrato de quinapril,

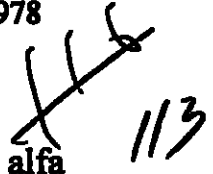
15 quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, clorhidrato de spirapril, spiraprilat, spiropril, clorhidrato de spiropril, temocapril, clorhidrato de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat. Unos inhibidos ACE preferidos para el uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril

20 y enalaprilat. Unos inhibidores ACE más preferidos para usos en la presente invención son ramipril y ramiprilat.

Unos antagonistas de angiotensina II preferidos, unas sales, solvatos, solvatos de dichas o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como una sustancia adicional incluyen pero no se

25 limitan a candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan y eprosartan. Unos antagonistas de angiotensina II particularmente preferidos o unos derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en la presente invención son candesartan y candesartan cilexetil.

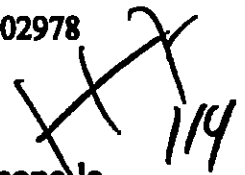
30 Otras sustancias adicionales apropiadas son agonistas PPAR alfa y / gamma, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos



farmacéuticamente aceptables de los mismos. Unos agonistas PPAR alfa y / o gamma, unas sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos son muy conocidos en el arte. Estos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527 todas las cuales se incorporan a la presente por referencia. Particularmente un agonista 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 PPAR alfa y / o gamma hace referencia a (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metansulfoniloxifenil}etoxi)fenil] ácido propanoico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por lo tanto en otro aspecto de la invención, se dispone una combinación que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, y una o varias sustancias adicionales apropiadas como se define más arriba.

De conformidad con otra característica de la invención, se dispone la utilización de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, y una o varias sustancias adicionales apropiadas como se define más arriba en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.



De conformidad con otra característica de la invención, se dispone la utilización de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, y una o varias sustancias adicionales apropiadas como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De conformidad con otra característica de este aspecto de la invención, se dispone un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que requiera el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, y una o varias sustancias adicionales apropiadas como se define más arriba.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, y una o varias sustancias adicionales apropiadas como se define más arriba, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una sal metálica, donde la sal

2
115

metálica se formula para que su liberación se efectúe en el ileo terminal, el intestino ciego y / o el colon, y una o varias sustancias adicionales apropiadas como se define más arriba, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

La sal metálica se puede formular en forma de dosis oral única o múltiple de liberación retardada. La liberación retardada de la sal metálica se puede lograr por ejemplo empleando técnicas que producen formulaciones cuya liberación depende del tiempo o del pH, o formulaciones enzimáticamente degradables (Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design Second Edition; Ed. Michael E Aulton; Harcourt Publishers Limited; 2002). Estas formulaciones se pueden manufacturar mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en Aulton, (consultar arriba), o Industrial Aspects of Pharmaceutics, Ed Erik Sandell; Swedish Pharmaceutical Press; 1993). Otra referencia que ilustra la forma en que las sustancias se pueden formular para que su liberación se efectúe en el colon es "Colonic Drug Delivery", Watts y colaboradores, Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(9), 893-913 (1997).

El inhibidor IBAT se puede formular mediante técnicas convencionales.

116

Reivindicaciones

1. Una combinación que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon.
2. Una combinación de conformidad con la reivindicación 1 donde la sal metálica es una sal de calcio.
3. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 donde la sal metálica es fosfato de calcio.
4. Una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 donde el inhibidor IBAT es una benzotiepina.
5. Una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 donde el inhibidor IBAT se selecciona entre:
 - 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-benzotiacepina;
 - 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
 - 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
 - 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;

20
X 117

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 5 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil] bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{(R)-1-[*N''*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxi-1-carboxietil}carbamoilo)bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 30

- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(carboximetil)carbamoil] bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(etoxi)(metil)fosforil-metil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoilo)bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoilo)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(metil)(hidroxi) fosforil]etil}carbamoilo)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -(R)-N'-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina; y
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiacepina;
- 25 o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 donde el inhibidor IBAT se selecciona entre:

2
119

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;
- 30

23
120

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-{(S)-2-hidroxi-1-

carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;

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

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

- 10 tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-{(R)- α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiacepina;

o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

7. La utilización de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

20

8. La utilización de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la manufactura de un medicamento para el uso en la prevención de la diarrea que pudiera deberse a un exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

9. Un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente tal como el hombre, que requiera el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de

30

una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

10. Un método para prevenir la diarrea debida a un exceso de ácidos biliares en el intestino después de la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que requiera el citado tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 al citado animal.

11. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la utilización como un medicamento.

13. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para la utilización en la producción de un efecto inhibidor de IBAT en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

14. La utilización de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la manufactura de un medicamento para la utilización en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

X 122

15. Un método para tratar estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que requiera el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

16. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la utilización en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

17. La utilización de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

18. La utilización de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el tratamiento de estados hiperlipidémicos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

19. La combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprenden además un inhibidor de reductasa HMG Co-A, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. La combinación de conformidad con la reivindicación 19 donde el inhibidor de reductasa HMG Co-A es fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y rosuvastatina, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

✓ 123

21. La combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende además un antagonista de absorción del colesterol, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

22. La combinación de conformidad con la reivindicación 21 donde el antagonista de absorción del colesterol es SCH 58235.

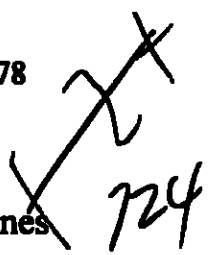
10 23. La combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende además un agonista PPAR alfa y / o gamma, o sales, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 24. La combinación de conformidad con la reivindicación 23 donde el agonista PPAR alfa y / o gamma es (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metansulfoniloxifenil}etoxi)fenil] ácido propanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 25. La utilización de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 19-24 en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

25 26. La utilización de una combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 19-24 en la manufactura de un medicamento para la utilización en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

30 27. Un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que requiera el citado tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de



una composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 19-24.

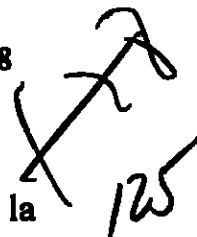
28 Una composición farmacéutica que comprende una combinación de
5 conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 19-24, en asocio con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de
conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 19-24, en asocio
10 con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la utilización en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

30. La utilización de una sal metálica, donde la sal metálica se formula
15 para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, en la manufactura de un medicamento para la prevención de una diarrea que pudiera resultar de un excedente de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente
20 aceptable de los mismos.

31. La utilización de una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon, para la prevención de diarrea que pudiera resultar de un exceso de
25 ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

32. Un método para prevenir la diarrea que pudiera resultar de un exceso
30 de ácidos biliares en el intestino después de la administración de un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un



profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende la administración a un paciente que lo requiera, de una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon.

5

24
126

EXTRACTO**TÍTULO: TRATAMIENTO TERAPÉUTICO**

- 5 Se describe una combinación que comprende un inhibidor IBAT, o una sal, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una sal metálica, donde la sal metálica se formula para que su liberación se efectúe en el íleo terminal, el intestino ciego y / o el colon. Igualmente se describen las composiciones
- 10 que contienen esta combinación y los usos de la combinación.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

- 9 JUN 2004

ASTRA
GLOBAL INTEL

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PADGET, Lucy Clare
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mereside, Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 01/06/2004

Applicant's or agent's file reference

100771-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/GB03/02978

International filing date (day/month/year)

09/07/2003

Priority date (day/month/year)

13/07/2002

Applicant

ASTRAZENECA AB et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



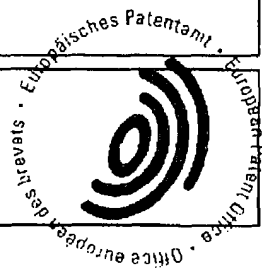
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

KEMLE S Y G

Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100771-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/GB03/02978	International filing date (day/month/year) 09/07/2003	Priority date (day/month/year) 13/07/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/00		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20/01/2004	Date of completion of this report 26/05/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+ 49-89) 2399-4465	Authorized officer MARANDON M G R Tel. (+ 49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below.

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100771-1 WO	
International application No. PCT/GB2003/002978	International filing date (day/month/year) 09 July 2003 (09/07/2003)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 13 July 2002 (13/07/2002)	
Title of invention COMBINATION OF AN IBAT INHIBITOR AND A METAL SALT FOR THE TREATMENT OF DIARRHOEA	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	Telephone No. +44 1625 230148
	Facsimile No. +46 8 553 28820
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ANDERBERG, Eva-Karin AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

130

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*SODERLIND, Erik
AstraZeneca R&D Molndal
S-431 83 Molndal
SwedenState *(that is, country)* of nationality:

SE

State *(that is, country)* of residence:

SE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)Lucy Clare PADGET
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mereside, Alderley Park
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

Telephone No.

+44 1625 517845

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | |
|--|---|-------|--------|
| 1. translation of international application | : | _____ | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | _____ | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | _____ | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | _____ | sheets |
| 5. letter | : | _____ | sheets |
| 6. other (specify) | : | _____ | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Lucy Clare PADGET et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT REQUEST

1/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 09:45:39 AM

100771-1 WO

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100771-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC TREATMENT
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 09:45:39 AM

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	ANDERBERG, Eva-Karin
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	SÖDERLIND, Erik
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

100771-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 09:45:39 AM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	13 July 2002 (13.07.2002)
VI-1-2	Number	0216321.0
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

100771-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 09:45:39 AM

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	58	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	71	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Lucy C Padget	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP

135

PCT REQUEST

100771-1WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 09:45:39 AM

10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
------	---	--

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

100771-1 WO

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 08.07.2003 09:45:39 AM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet		
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)	
0-9	Applicant's or agent's file reference	100771-1 WO	
2	Applicant	ASTRAZENECA AB, et al.	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (GBP)
12-1	Transmittal fee T	⇒	55
12-2-1	Search fee S	⇒	592
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	International fee Basic fee (first 30 sheets) b1	278	
12-4	Remaining sheets	41	
12-5	Additional amount (X)	6	
12-6	Total additional amount b2	246	
12-7	b1 + b2 = B	524	
12-8	Designation fees Number of designations contained in international application	97	
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5	
12-10	Amount of designation fee (X)	60	
12-11	Total designation fees D	300	
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-86	
12-13	Total International fee (B+D-R) I	⇒	738
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	1,385
12-19	Mode of payment	cheque	
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:	United Kingdom Patent Office (RO/GB)	
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓	
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓	
12-21	Deposit account No.	D02934	
12-22	Date	08 July 2003 (08.07.2003)	

APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo****Atestado****5. en Estocolmo****6. el 10 de diciembre de 2004****7. de Ministerio de Asuntos Exteriores****8. N° 8829****9. Timbre/Sello****10. Firma****Eva Tolzner Glückman**

ASSIGNMENT

The undersigned,

Eva-Karin ANDERBERG

Erik SODERLIND

domiciled in

AstraZeneca R&D Molndal, S-431 83 Molndal, Sweden
AstraZeneca R&D Molndal, S-431 83 Molndal, Swedenhereby state under oath to be the sole and true inventor
ofCOMBINATION OF AN IBAT INHIBITOR AND A METAL SALT FOR THE TREATMENT
OF DIARRHOEAstate as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.
Eva-Karin ANDERBERG
Erik SODERLIND

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.Declaro asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

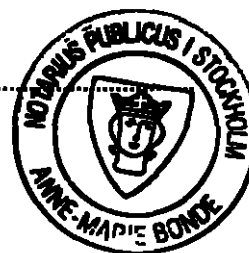
organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

04-12-03

04-12-06



137

138

A los 9 días del mes de diciembre
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

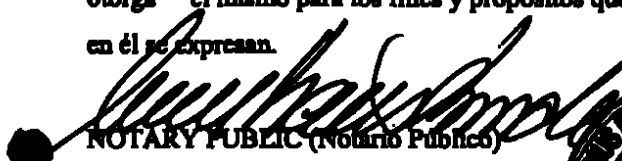
On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

Eva-Karin Anderberg y

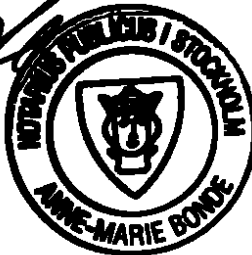
Erik Söderlind

a quien doy fe de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.


NOTARY PUBLIC (Notario Publico)

Anne-Marie Bonde



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

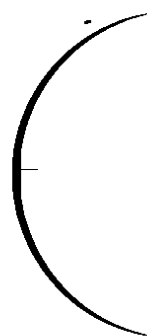
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fe de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.



139

**TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL
DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN,
OTORGADO POR LOS INVENTORES: EVA-KARIN ANDERBERG, ERIK
SODERLIND, A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151
85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.**

**ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO**

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER FATT RNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-131-30gertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, yo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de confirmar en mi (nuestro) nombre o actuación, como la facultad de desistír, transigir, comprometer, o la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem necessary to the safeguard of my (our) interest(s) and the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL
Title Director, IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORP RATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

On this 18th day of July 2003
personally appeared before me
KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of
ATRAZENERA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLÉ IS REQUIRED.

142

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 17 February 2004

5. at London/A Londres

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G348987

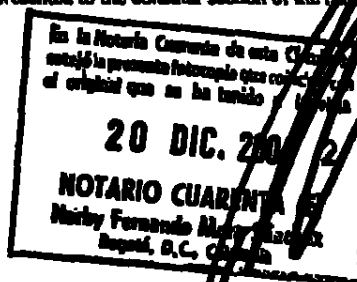
9. Stamp/
timbre:

10. Signature: J. Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE - 151 Sodertälje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 8, Bogotá D.C., Colombia.

143

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

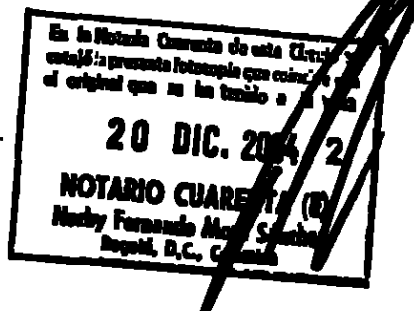
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 17 de Febrero de 2004
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina: Registraduria ☐ Notaria ☒ Consulado ☐ Corregimiento ☐ Insp. de Policia ☐ Código 9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/a Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

NOTARIA 32.

Datos del Inscrito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)

C.C.No. 170322 DE BOGOTA

Sexo (en Letras)

MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/a Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción

Año

2004

Mes

10

Día

30

Hora

04:10 PM

Número de certificado de defunción

A- 2094375.

Presunción de muerte

Jurado que profiere la sentencia

Fecha de la sentencia

Año

Mes

Día

Documento presentado

Nombre y cargo del funcionario

Autenticación judicial

Certificado Médico

X

ANDRES DIAZ CAMPOS.-

R.M.No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)

C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA

Firma

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Fecha de inscripción

Año

2004

Mes

11

Día

02

Nombre y firma del funcionario que autoriza

BLANCA

NOTARIA

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO

MERCEDES DUQUE.

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

14X
COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 11 NOV. 2004.....


NELSON FLOREZ
SECRETARIO DELEGADO

DEPARTAMENTO DE

BOGOTA D.C.

SECRETARIA DE

148

145

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05001610 00000000

Folios: 147

Fecha (AMD): 2005-01-12 16:55:40

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: Claudia M Neiva

Fecha:

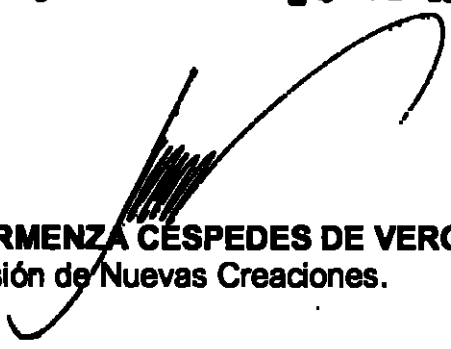
2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación N°	05-1810
	Solicitud internacional	PCT/GB03/02978
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1885
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **25 ENE. 2005**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044