



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05 108676

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE IBAT PARA EL
TRATAMIENTO O PROFILAXIS DEL ESTREÑIMIENTO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

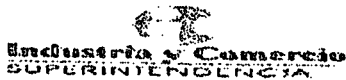
DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 98.860



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05108676 00000000 Folios: 94
 Fecha (AMD): 2005-10-25 16:34:38
 Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
 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-1-51 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: Hasse Roland Abrahamsson, Per-Goran Gillberg

Dirección: Sahlgrenska University Hospital, Department of Internal Medicine, SE-413 45
 Goteborg, SE; AstraZeneca R & D Molndal, SE-431 83 Molndal, SE

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/001396 Fecha 01-04-2004
 Publicación Internacional No. WO 2004/089350 A1 Fecha 21-10-2004

Título (54): COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE IBAT PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DEL ESTREÑIMIENTO

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de
Origen

GB

(32) Fecha

05-04-2003

(31) Número de Solicitud

0307918.3

9 Comprobante de pago No. 05-68.896

Fecha 24-10-2005

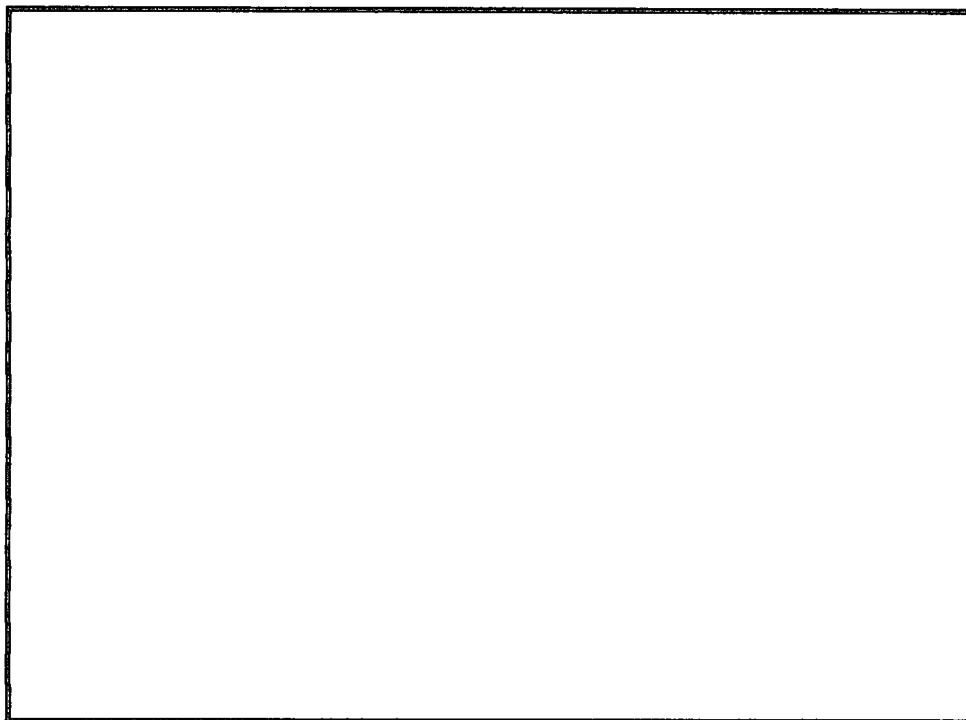
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredita 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: Extracto para publicación; Tarjeta de Archivo Temático y 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.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85188576 000000000
Fecha (AMD): 2005-10-25 16:34:38
Folios: 94
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 PASE MPCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2606 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

SUPER TENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 68,896
FECHA : SEPTIEMBRE 8 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27975995	08/09/2005	37,220,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Retiro folios 4, 5 y 6
Extracto y Tojjetos

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089350 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00,
31/554, A61P 1/10

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
P.O. Box 272, Mereside, Macclesfield, Cheshire SK10 4GR
(GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/001396

(22) International Filing Date: 1 April 2004 (01.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0307918.3 5 April 2003 (05.04.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Sodertalje (SE).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ABRAHAMSSON,
Hesse, Roland [SE/SE]; Sahlgrenska University Hospi-
tal, Department of Internal Medicine, SE-413 45 Goteborg
(SE). GILLBERG, Per-Göran [SE/SE]; AstraZeneca R &
D Molndal, SE-431 83 Molndal (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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.

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

Published:

— with international search report

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: USE OF AN IBAT INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PROPHYLAXIS OF CONSTIPATION

(57) Abstract: The use of an IBAT inhibitor in the treatment and/or prophylaxis of constipation, in a warm-blooded animal, such
as man is described.



WO 2004/089350 A1

USE OF AN IBAT INHIBITOR FOR THE TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF CONSTIPATION

The present invention relates to a novel treatment and / or prophylaxis of functional constipation and constipation predominant Irritable Bowel Syndrome (C-IBS). More specifically the invention relates to the use of an ileal bile acid transport (IBAT) inhibitor in the treatment and / or prophylaxis of these disorders and pharmaceutical compositions comprising said IBAT inhibitor for use in the treatment and / or prophylaxis of these disorders.

Constipation and / or its associated symptoms, afflicts many people in the Western World and the prevalence is greatest amongst children and the elderly. Constipation can occur in up to 20% of a population depending on the demographic factors, sampling and definitions used. In a study of approximately 2000 people in five different European countries (Gastroenterology 118:A720, 2000), between 6% and 23% of subjects said that they had experienced constipation during the past 12 months, approximately 20% of the subjects had taken a laxative within that period and at least 10% experienced difficulty in defecation at least once a month. In the 1991 National Health Interview Survey, about 4.5 million people in the United States say they are constipated most or all of the time. Those reporting constipation most often are women, children, and adults age 65 and over. Pregnant women also complain of constipation, and it is a common problem following childbirth or surgery. Females constitute the largest group of patients with constipation and the problem increases with age in most studies.

Surveys of Western populations have revealed IBS in 15-20% of adolescents and adults, with a higher prevalence in women (the prevalence is variable in other populations). 30 to 35 % of IBS patients have constipation as a major symptom together with abdominal pain and / or discomfort (C-IBS).

Causes of constipation are varied and include general factors such as sex, age, nationality, diet and exercise; colonic anatomy and function such as luminal contents, absorption of water and sodium, diameter and length of the colon and colonic motor function; defecatory function such as normal defunction, failure of relaxation of the anal sphincter complex, ineffective straining, diminished rectal sensation and size and consistency of stool; disorders of the anorectum and pelvic floor; and psychological and behavioural factors. Some medical conditions can cause or result in constipation, for example neurological disorders such as multiple sclerosis, Parkinson's disease; chronic idiopathic intestinal pseudo-

obstruction; stroke and spinal cord injuries; metabolic and endocrine conditions such as diabetes, underactive or overactive thyroid gland and uremia; and systemic disorders such as amyloidosis, lupus and scleroderma. Some drug treatments including analgesics such as opiates, anticholinergics, such as antispasmodics, tricyclic antidepressants, phenothiazines and antimuscarinics; serotonin receptor antagonists; and calcium/aluminium containing antacids can also cause constipation.

Functional constipation comprises a group of functional disorders which present as persistent difficult, infrequent or seemingly incomplete defecation. It is more common in women and is usually found to increase with age.

IBS comprises a group of functional bowel disorders in which abdominal discomfort or pain is associated with defecation or a change in bowel habit, and with features of disordered defecation. IBS has a chronic relapsing course and overlaps with other functional gastrointestinal disorders. It accounts for high direct medical expenses and indirect costs, including absenteeism from work.

Symptoms associated with constipation include infrequent stools, no urge to pass stools, stools that are difficult to pass, ineffective straining, need to digitate, sense of incomplete evacuation, anal or perineal pain, prolapse at the anus and soiling of clothes. Bloating (distension), discomfort and pain are also symptoms of constipation. When pain is a symptom of constipation it can be caused by various factors including strong contractions and distension of the intestinal tract. There also, seems to be a correlation between high amplitude propagating contractions and pain in constipated patients (Dig Dis Sci 36, 827-862, 1991). Antispasmodics are sometimes used to alleviate this pain because they are believed to reduce strong contractions associated with pain (Pharmacol. Ther., 80, 49-98, 1998). The antimuscarinic compounds atropine (Digestive Diseases & Sciences 40 (6):1381-7, 1995) and zanaflex (Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 561-8, 1997) have both been found to reduce constipation pain.

Current treatment regimes for constipation itself include: (i) dietary fibre; (ii) other bulk laxatives such as psyllium, methylcellulose, and calcium polycarbophil; (iii) polyethylene glycol solution (PEG); (iv) stimulant laxatives such as bisacodyl, sodium picosulphate, or sennosides; (v) 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT₄) agonists such as prucalopride (vi) enemas and suppositories; and (vii) surgery; but the therapeutic results of these treatments are often disappointing and they can result in unpleasant side effects. For instance, an increase in dietary fibre often doesn't relieve the constipation and in some cases actually worsens the

symptoms, for example by aggravating the sense of distension (Gut 27:41, 1986). The other bulk laxatives often fail for the same reason and in general bulk laxatives are only suitable for long term use, they are not appropriate for the rapid relief of temporary constipation. The use of PEG solutions can be effective, but generally involve drinking large volumes of fluid (*circa* 5 one litre per day for up to three days) which, as well as being unpleasant, is clearly unsuitable for patients, e.g. children, who have difficulty in drinking such amounts. Stimulant laxative treatments have many documented side effects and can result in laxative dependence and abuse. The 5-HT₄ agonists, as well as having the desired effect in the colon, can affect gastric emptying and the small bowel (Clinical Pharmacology & Therapeutics, 67:2 (PII-33), 2000). 10 resulting in diarrhoea. Enemas and suppositories can result in serious damage to the rectal mucosa, furthermore if large volumes are used in an enema then serious water intoxication can occur if the enema is retained. Surgery, for example a colectomy, can be effective, but has also been documented to give unsatisfactory results, for example further surgery might be needed, the constipation may persist or diarrhoea with incontinence may develop.

15 The laxative effect of bile acids has also been documented (Br J Surg 1979; 66; 776-9; Gut 1975, 16, 894-902; and Gut 1973, 14, 348-353) and although it is feasible to administer bile acids orally for treatment of constipation (Myo Clinic Proceedings, 1973, 48, 356) they have an unwanted effect on the small bowel where they increase the motility - which potentially results in side effects like reduced absorption of nutrients.

20 There is clearly a need to identify additional treatments for constipation and preferably more effective treatments or ones with reduced side effects.

Many IBAT inhibitors have been disclosed in the literature (see below) and they are identified as being useful in the treatment of dyslipidaemic conditions and disorders, for example hyperlipidaemia, and as useful in the prevention and treatment of different 25 cardiovascular clinical conditions, for example atherosclerosis. The rationale for treatment of a dyslipidaemic condition with an IBAT inhibitor is that by increasing bile acid and cholesterol excretion, a favourable negative cholesterol balance and an improvement to the atherogenic lipoprotein profile should be achieved.

30 The use of an IBAT inhibitor to treat gastrointestinal (GI) disorders has not been suggested or contemplated in the literature. In fact some reports suggest that therapeutic treatment of dyslipidaemia with an IBAT inhibitor might actually cause GI problems, for example Glaxo SmithKline published a clinical study (abstract, DALM September 2001) showing GI side effects (diarrhoea and abdominal cramping) during IBAT inhibition in man.

The present invention concerns a novel treatment and / or prophylaxis of constipation with an IBAT inhibitor. This treatment and / or prophylaxis results in the delivery of bile acids into the colon where they act as endogenous laxatives. Local delivery to the colon avoids the side effects (detailed above) of orally delivering bile acids since they will not affect parts of the GI tract before the colon. Avoiding affecting the GI tract above the colon, by administering an IBAT inhibitor would also be expected to give advantages over treatments with existing pharmaceuticals such as 5-HT₄ agonists. In addition, some IBAT inhibitors have very low bioavailability (<2%), in this case the systemic exposure is low resulting in a reduced risk of side effects. Furthermore, IBAT inhibitors could alleviate the pain symptoms by a similar secondary mechanism to antimuscarinic drugs. This alleviation of pain would arise because IBAT inhibitors would increase motility and the amount of water in the content of the lower bowel. This in turn would lead to a softer content that is easier to move and does not accumulate, therefore there would be less distension of the intestine wall and it is well known that distension of the intestinal tract generates pain. Furthermore, fewer high amplitude propagating contractions are needed to move the content of the intestine, when the bowel content are soft, and again less pain is experienced.

Accordingly the present invention comprises the use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the treatment and / or prophylaxis of constipation.

Herein where the term "constipation" is used, it is to be understood that this term, unless otherwise qualified, relates to functional constipation and C-IBS. In one aspect of the invention "constipation" relates to functional constipation. In another aspect of the invention "constipation" relates to C-IBS.

One aspect of the invention relates to the treatment of constipation. Another aspect relates to the prophylaxis of constipation. A third aspect relates to the treatment and prophylaxis of constipation.

In one aspect of the invention, where the treatment of constipation is referred to and the constipation relates to C-IBS it is to be understood that this includes alternating (constipation-diarrohea) irritable bowel syndrome.

Also herein, where the terms "functional constipation" and "C-IBS" are used, it is to be understood that they are defined according to the "Rome 2 Criteria" (Gut 45 (Suppl 2): 43, 1999, II43-II47).

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 compounds known in the literature as:

- i) ileal apical sodium co-dependent bile acid transporter (ASBT) inhibitors;
 - 5 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 (BART's) inhibitors; and
 - 10 vii) sodium bile acid transporter (SBAT) inhibitors;
- where they act by inhibition of IBAT.

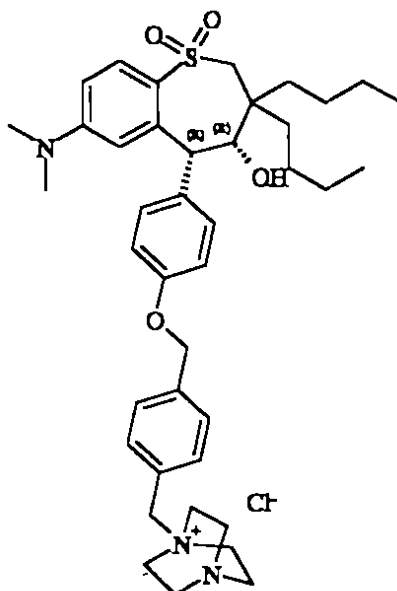
Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO98/07749, WO 15 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68637, WO 01/68096, WO 02/08211, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, DE 19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 20 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 869 121, EP 864 582, and EP 1 070 703, and the contents of these patent applications, particularly the compounds described in claim 1 and the named examples, are incorporated herein by reference.

Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are benzothiepines. Other suitable classes of IBAT inhibitors are any one of the 1,2- 25 benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

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).

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

A further suitable IBAT inhibitor is the compound:



WO 99/32478

Other suitable compounds of the invention are the IBAT inhibitors 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 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.

Additional suitable compounds of the invention are the IBAT inhibitors described in WO 02/50051. A particular compound of the invention is 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. A particular compound of the invention selected from WO 02/50051 is selected from any one of:

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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 30

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(methyl)(hydroxy)phosphoryl]ethyl\}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy\}$ -2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[(R)-N'-(2-methylsulphonyl-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl\}carbamoylmethoxy\}$ -2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
and

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl\}carbamoylmethoxy\}$ -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 compounds of the invention are the IBAT inhibitors described in WO 03/020710. A particular compound of the invention is 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 compound of the invention selected from WO 03/020710 is selected from any one of:

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

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

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(S)-1-carbamoyl-2-hydroxyethyl]carbamoyl]benzyl\}carbamoylmethoxy\}$ -2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(hydroxycarbamoyl-methyl)carbamoyl]benzyl\}carbamoylmethoxy\}$ -2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(2-(N'-pyrimidin-2-ylureido)ethyl]carbamoyl]benzyl\}carbamoylmethoxy\}$ -2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(2-(N'-pyridin-2-ylureido)ethyl]carbamoyl]benzyl\}carbamoylmethoxy\}$ -2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)carbamoyl]benzyl\}carbamoylmethoxy\}$ -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;

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;

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;

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

Additional suitable compounds of the invention are the IBAT inhibitors described in WO 03/022825. A particular compound of the invention is selected from any one of 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 compound of the invention selected from WO 03/022825 is selected from any one of:

1,1-dioxo-3(R)-3-butyl-3-ethyl-5-(R)-5-phenyl-8-[*N*-{(R)- α -carboxybenzyl}carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;

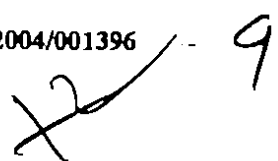
1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-[*N*-{(R)- α -carboxybenzyl}carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3(R)-3-butyl-3-ethyl-5-(R)-5-phenyl-8-(*N*-{(R)- α -[*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)- 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-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

5 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;

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;

10 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine ammonia salt;

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-

15 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;

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

20 Additional suitable compounds of the invention are the IBAT inhibitors described in WO 03/022830. A particular compound of the invention 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 particular

25 compound of the invention selected from WO 03/022830 is selected from 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]benzyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine ammonia salt

30 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 compounds of the invention are the IBAT inhibitors described in

5 WO 03/022286. A particular compound of the invention 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 particular compound of the invention selected from WO 03/022286 is selected from 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}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; and

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;

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

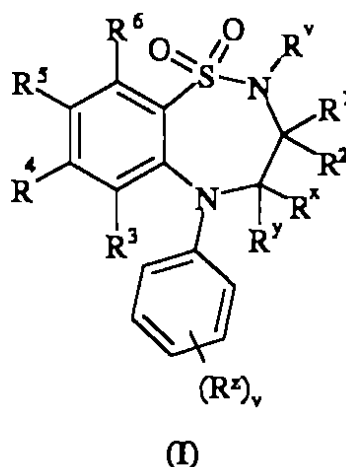
A further particular compound of the invention selected from WO 03/022286 is selected from any one of:

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.

Further suitable IBAT inhibitors are those having the structure:



wherein:

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

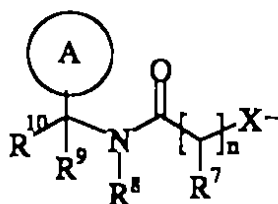
One of R^1 and R^2 are selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and the other is selected from C_{1-6} alkyl;

R^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) $_2$ amino, 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) $_2$ 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 (IA):



(IA)

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} ;

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 on carbon by one or more substituents selected from R^{18} ;

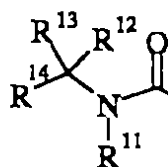
R^7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^7 is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{19} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{20} ;

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,

- 5 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,
- 10 carbocyclyl C_{1-10} alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_p- R^{21} -(C_{1-10} alkylene)_q- or heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_r- R^{22} -(C_{1-10} alkylene)_s-; wherein R^{10} is optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{23} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from
- 15 R^{24} ; or R^{10} is a group of formula (IB):



(IB)

wherein:

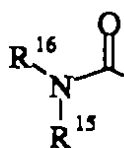
R^{11} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

- 20 R^{12} and R^{13} are independently selected from hydrogen, halo, carbamoyl, sulphamoyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkanoyl, 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, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{12} and R^{13} may be
- 25 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, carbamoyl, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{1-10} alkanoyl, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl,

- 30 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-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoyl, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)sulphamoylamino,
N,N-(C₁₋₁₀alkyl)₂sulphamoylamino, carbocyclyl, carbocyclylC₁₋₁₀alkyl, heterocyclyl,
 heterocyclylC₁₋₁₀alkyl, carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_p-R²⁷-(C₁₋₁₀alkylene)_q or
 heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀alkylene)_s; wherein R¹⁴ may be optionally substituted
 5 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 (IC):



(IC)

10 R¹⁵ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; and R¹⁶ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein R¹⁶ may be
 optionally substituted on carbon by one or more groups selected from R³¹; or R¹⁵ and R¹⁶
 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl; wherein said
 heterocyclyl may be optionally substituted on carbon by one or more R³⁷; and wherein if said
 heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group
 15 selected from R³⁸;

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

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ and R³⁷ are independently selected from halo, nitro,
 cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, hydroxyaminocarbonyl, C₁₋₁₀alkyl,
 C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₁₋₁₀alkoxy, C₁₋₁₀alkanoyl, C₁₋₁₀alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₁₀alkyl)amino,
 20 *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, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl,
 25 carbocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_p-R³²-(C₁₋₁₀alkylene)_q or
 heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_r-R³³-(C₁₋₁₀alkylene)_s; wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹
 and R³⁷ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R³⁴; and
 wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally
 substituted by a group selected from R³⁵;

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 R³⁶ is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl, and x is 0-2;

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

- 5 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, acetoxy, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, *N*-methylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N*-methylsulphamoylamino and
- 10 *N,N*-dimethylsulphamoylamino;

R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} , R^{35} and R^{38} 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; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

- 15 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;
- 20

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);

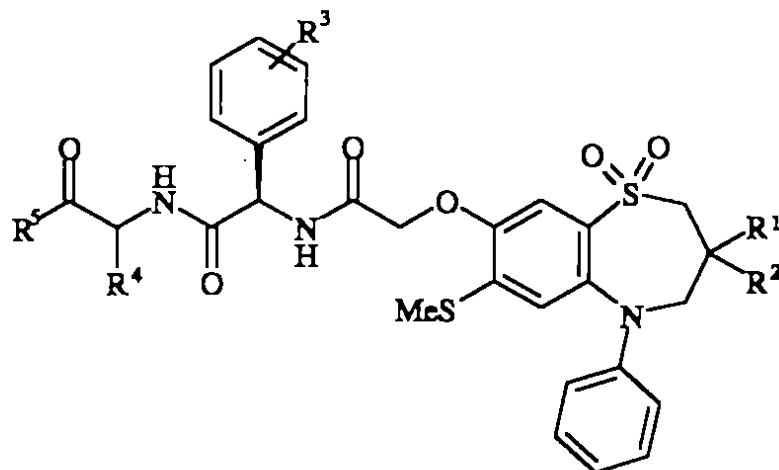
- 25 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(R)- α -(*N*-{2-(S)-[*N*-(carbamoylmethyl)carbamoyl]pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl}carbamoyl)benzyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

- 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
- 30

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.

5 Further suitable IBAT inhibitors are those having the structure:



(I)

wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-4} alkyl;

10 R^3 is hydrogen, hydroxy or halo;

R^4 is C_{1-4} alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy and methylS(O)_a wherein a is 0-2

R^5 is hydroxy or HOC(O)CH(R^6)NH-;

15 R^6 is selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl 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 R^1 and R^2 are both butyl, R^5 is hydroxy and R^4 is

methylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, 2-methylthioethyl, hydroxymethyl,

methoxymethyl; R^3 is not hydrogen; and with the proviso that when R^1 and R^2 are both butyl,

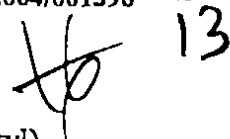
20 R^5 is HOC(O)CH(R^6)NH-, R^6 is hydroxymethyl and R^4 is hydroxymethyl; R^3 is not hydrogen.

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]

25 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;
- 5 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-hydroxypropyl)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'*-((*S*)-1-carboxy-2-mesyloethyl)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-methylsulphonylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-mesylopropyl)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)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-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;
- 25 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-benzothiazepine;
- 30 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-hydroxyethyl)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-hydroxypropyl)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-methylthioethyl)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-methylsulphinyethyl)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-

15 mesylethyl)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-methoxyethyl)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-3-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-

25 1,5-benzothiazepine; or

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

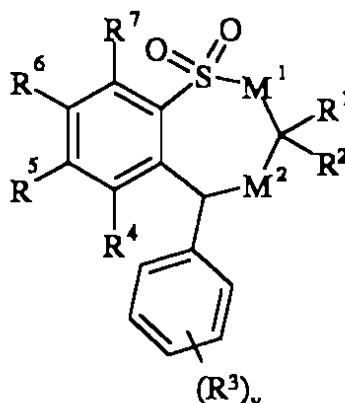
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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.

Further suitable IBAT inhibitors are those having the structure:



(I)

wherein

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

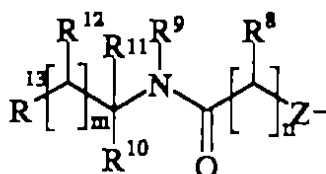
M^2 is $-CR^{22}R^{23}-$ or $-NR^{24}-$; provided that if M^1 is $-NR^{21}-$, M^2 is $-CR^{22}R^{23}-$;

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;

15 R^3 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphydryl, 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)sulphydryl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphydryl;

v is 0-5;

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



(IA)

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_{1-4} 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,

- 5 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^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} ;

Z 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;

- 10 R^8 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^8 may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{26} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{27} ;

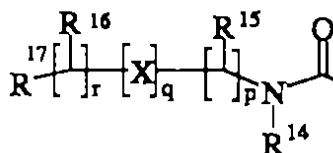
R^9 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

- 15 R^{10} and R^{11} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; or R^{10} and R^{11} together form C_{2-6} alkylene; wherein R^{10} and R^{11} or R^{10} and R^{11} together may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{28} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by one or more R^{29} ;

- 20 R^{12} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^{12} may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{30} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by one or more R^{31} ;

- R^{13} 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} alkoxycarbonyl, 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, heterocyclic group, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_r- R^{32} -(C_{1-10} alkylene)_r or
- 25
- 30

heterocyclyl-(C₁₋₁₀alkylene)_g-R³³-(C₁₋₁₀alkylene)_h-; 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 (IB):



(1B)

wherein:

X is -N(R³⁸)-, -N(R³⁸)C(O)-, -O-, and -S(O)_a-; wherein a is 0-2 and R³⁸ is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

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

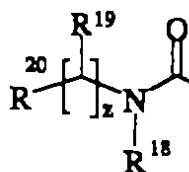
R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_n.

15 wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, carbocyclyl or heterocyclic group; wherein R¹⁵ and R¹⁶ may be independently optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R⁴¹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁴²;

20 R^{17} is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, 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, C_{1-10} alkanoylamino, N -(C_{1-10} alkyl)carbamoyl, C_{1-10} alkoxycarbonyl, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-10} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-10} alkyl)sulphonamoyl, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ sulphonamoyl, N -(C_{1-10} alkyl)sulphonamoylamino, N,N -(C_{1-10} alkyl) $_2$ sulphonamoylamino, carbocyclyl, carbocyclyl C_{1-10} alkyl, heterocyclic group, heterocyclyl C_{1-10} alkyl, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene) $_e$ - R^{43} -(C_{1-10} alkylene) $_f$ or heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene) $_g$ - R^{44} -(C_{1-10} alkylene) $_h$ -; wherein R^{17} may be optionally substituted on carbon by one or more substituents selected from R^{47} ; and wherein if said heterocyclyl

25

contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{48} ; or R^{17} is a group of formula (IC):



(IC)

5 wherein:

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

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,
 10 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 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} ;

15 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, 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,
 20 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, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_e- 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
 25 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;

q is 0-1;

r is 0-3; wherein the values of R^{16} may be the same or different;

30 m is 0-2; wherein the values of R^{12} may be the same or different;

16

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;

R^{21} is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{22} and R^{23} are independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, mercapto,

- 5 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_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{1-6} alkanoyloxy;

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, 10 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^{25} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{67} ;

- R^{26} , R^{28} , R^{30} , R^{36} , R^{41} , R^{47} , R^{51} and R^{57} are independently selected from halo, nitro, 15 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, C_{1-10} alkoxycarbonyl, 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, 20 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, carbocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_e- R^{59} -(C_{1-10} alkylene)_f or heterocyclyl-(C_{1-10} alkylene)_g- R^{60} -(C_{1-10} alkylene)_h; wherein R^{26} , R^{28} , R^{30} , R^{36} , R^{41} , R^{47} , R^{51} and R^{57} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{63} ; and 25 wherein if said heterocyclyl contains an -NH- group, that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{64} ;

- R^{27} , R^{29} , R^{31} , R^{37} , R^{42} , R^{48} , R^{52} , R^{58} and R^{64} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, sulphamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, 30 N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, benzyl, phenethyl, benzoyl, phenylsulphonyl and phenyl;

R^{32} , R^{33} , R^{43} , R^{44} , R^{53} , R^{54} , R^{59} and R^{69} 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 R^{65} and R^{66} are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl, and x is 0-2;

R^{63} and R^{67} are independently selected from halo, hydroxy, cyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, methoxycarbonyl, formyl, acetyl, formamido, acetylamino, acetoxy, methylamino, dimethylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphonyl, mesyl, *N*-methylsulphonamoyl and *N,N*-dimethylsulphonamoyl; and

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:

(+/-)-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;

(+/-)-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

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.

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.

Suitable pharmaceutically acceptable salts of the above compounds 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

2017

acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example 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.

The compounds 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, alkoxy carbonyl (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

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention are useful in the treatment of functional constipation and C-IBS. These properties may be assessed, for example, using models known in the art:

- 5 ➤ Buenos dog model for constipation, (Hepato-gastroenterology, 1980, 27, 381-389).
Here dogs are fed with a low fibre / high protein diet to induce constipation;
- Niwa's morphine induced constipation model (Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2002, 66, 6, 1233-1240); and
- Removal of the caecum in rats has also been demonstrated to induce constipation.

10 Once constipation has been induced the animals can be dosed with an IBAT inhibitor to asses the ability of the IBAT inhibitor to relieve the constipation.

The following data was generated using the Buenos dog model (method described in the publication above) with the modification that the dogs were given 20 g meat/kg dog /day. The result is calculated as mean value of the increase of faeces during the three treatment days
15 subtracted with the entry value (day before start of treatment with the IBAT inhibitor). The dogs were judge as constipation if there faeces amount per day was below 30 gram.

20 1) Compound 1: 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

Substance dosed	No of animals	Dose μ mol/kg	Result
Compound 1	3	5	38 $\pm$ 7 *
vehicle only	3	0	0 $\pm$ 7

* Significance $\leq$ 0.01

25 2) Compound 2: 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

Substance dosed	No of animals	Dose μ mol/kg	Result
Compound 2	2	1.5	23 $\pm$ 11
vehicle only	2	0	-6 $\pm$ 3

3) Compound 3: 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

Substance dosed	No of animals	Dose $\mu\text{mol/kg}$	Result
Compound 3	2	1.5	39 $\pm$ 2*
vehicle only	2	0	12 $\pm$ 2

* Significance ≤ 0.05

5

The data generated in the Buenos constipated dog model show that all the tested IBAT inhibitors can reverse constipation in this model. The amount of faeces in each dog increased after treatment with compound 1, compound 2 and compound 3 by 38 $\pm$ 7, 23 $\pm$ 11 and 39 $\pm$ 2 g/day, respectively.

10

According to one 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 association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment and / or prophylaxis of constipation.

15

The pharmaceutical compositions may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

20

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 the manufacture of a medicament for use in the treatment and / or prophylaxis of constipation, in a warm-blooded animal, such as man.

25

Therefore according to the present invention, there is provided a method of treatment and / or prophylaxis of constipation, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment and / or prophylaxis 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.

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 the treatment and / or prophylaxis of constipation, in a warm-blooded animal, such as man.

5 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 0.5-5000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.001-50 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
10 contain, for example 0.05-250 mg of active ingredient. In one aspect of the invention a daily dose in the range of 0.01-50 mg/kg is employed. 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.

15

22-19

Claims

What we claim is:

- 5 1. The use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the treatment and / or prophylaxis of constipation, in a warm-blooded animal, such as man.
- 10 2. A pharmaceutical composition which comprises an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment and / or prophylaxis of constipation.
- 15 3. The use of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and / or prophylaxis of constipation, in a warm-blooded animal, such as man.
- 20 4. A method of treatment and / or prophylaxis of constipation, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment and / or prophylaxis 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.
- 25 5. The use or method according to claims 1-4 wherein the constipation is functional constipation.
6. The use or method according to claims 1-4 wherein the constipation is constipation predominant irritable bowel syndrome.
- 30 7. The use or method of treatment according to any one of claims 1-6 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;
- 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-benzothiadiazepine;
- 10 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;
- 15 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-benzothiadiazepine;
- 20 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-benzothiadiazepine;
- 25 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-
- 30 1,2,5-benzothiadiazepine; and

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;

5 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB2004/001396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K31/554 A61P1/10

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

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, MEDLINE, SCISEARCH, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/142054 A1 (FISCHER MILTON H ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03) page 2, paragraphs 24,26 page 5, paragraphs 59,63 claims 1,8	1-4
X	GB 2 262 888 A (OCHI SHIGEO ; KIBUN SHOKUHIN KABUSHIKIKAISHA (JP)) 7 July 1993 (1993-07-07) page 1, line 5 - line 13 page 4, line 18 - page 5, line 5 page 16, line 4 - line 24 claims 1,9	1-4

☒ 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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2004

Date of mailing of the international search report

01 07 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 861 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Cielen, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB2004/001396

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/01149 A (JOZSA ALEXANDER JAMES ; SIGMA PHARMACEUTICALS PTY LTD (AU); RAO PATANJ) 14 January 1999 (1999-01-14) page 1, line 3 - line 5 page 2, line 29 - line 31 page 3, line 11 - line 16 page 8, line 9 - line 24 page 21, line 1 - line 7 table 7.8 claims 1,21,22	1-4
X	WO 03/022286 A (ASTRAZENECA UK LTD ; ASTRAZENECA AB (SE); BLOMBERG DAVID (SE); LEMUREL) 20 March 2003 (2003-03-20) cited in the application	2
Y	page 1, line 3 - line 11 page 2, line 19 - line 26 examples 5-7,9,11,14,15,18,26-30,33	1,3-7
Y	SCHILLER L R: "Review article: The therapy of constipation" ALIMENTARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 2001 UNITED KINGDOM, vol. 15, no. 6, 2001, pages 749-763, XP001193738 ISSN: 0269-2813 table 2 page 754, column 2, paragraph 3 - page 755, column 1, paragraph 1	1,3-7
Y	WO 93/16055 A (WELLCOME FOUND) 19 August 1993 (1993-08-19) cited in the application page 1, paragraph 3 page 6, paragraph 5 - page 7, paragraph 4	1,3-6
A	VAN TILBURG A J P ET AL: "SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORT IN THE ILEUM THE BALANCE BETWEEN DIARRHEA AND CONSTIPATION" GASTROENTEROLOGY, vol. 98, no. 1, 1989, pages 25-32, XP008031592 ISSN: 0016-5085 abstract page 30, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 table 3	1-6
P,X	WO 03/061663 A (ASTRAZENECA UK LTD ; LINDQVIST ANN-MARGRET (SE); ASTRAZENECA AB (SE)) 31 July 2003 (2003-07-31) page 1, line 3 - line 11 page 1, line 32 - page 2, line 5	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/001396

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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:
Although claims 1 and 4-7 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.
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:
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB2004/001396

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002142054	A1	03-10-2002	US 6287609 B1	11-09-2001
			AU 773580 B2	27-05-2004
			AU 5599400 A	28-12-2000
			CA 2376326 A1	14-12-2000
			CN 1365283 T	21-08-2002
			EP 1189621 A1	27-03-2002
			JP 2003505436 T	12-02-2003
			WO 0074689 A1	14-12-2000
GB 2262888	A	07-07-1993	JP 5186357 A	27-07-1993
			AU 3045592 A	08-07-1993
			CA 2086566 A1	01-07-1993
			CH 684740 A5	15-12-1994
			DE 4244588 A1	15-07-1993
			FR 2685611 A1	02-07-1993
WO 9901149	A	14-01-1999	AU 747388 B2	16-05-2002
			AU 8093998 A	25-01-1999
			WO 9901149 A1	14-01-1999
			CA 2297791 A1	14-01-1999
			EP 0999847 A1	17-05-2000
			JP 2002508772 T	19-03-2002
			NZ 501957 A	26-04-2002
			US 6245326 B1	12-06-2001
WO 03022286	A	20-03-2003	CA 2459449 A1	20-03-2003
			EP 1427423 A1	16-06-2004
			WO 03022286 A1	20-03-2003
WO 9316055	A	19-08-1993	AT 178897 T	15-04-1999
			AU 675419 B2	06-02-1997
			AU 3508293 A	03-09-1993
			CA 2117485 A1	19-08-1993
			DE 69324479 D1	20-05-1999
			DE 69324479 T2	16-09-1999
			DK 626952 T3	25-10-1999
			EP 0626952 A1	07-12-1994
			ES 2131106 T3	16-07-1999
			FI 943775 A	16-08-1994
			WO 9316055 A1	19-08-1993
			GR 3030491 T3	29-10-1999
			HK 1004217 A1	07-04-2000
			HU 71487 A2	28-11-1995
			IL 104740 A	12-09-1996
			JP 2904926 B2	14-06-1999
			JP 7503724 T	20-04-1995
			KR 265529 B1	01-11-2000
			MX 9300821 A1	01-09-1993
			NZ 249189 A	27-02-1996
			US 5663165 A	02-09-1997
			US 5859240 A	12-01-1999
			ZA 9301073 A	16-08-1994
WO 03061663	A	31-07-2003	WO 03061663 A1	31-07-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de octubre de 2004 (21.10.2004)(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/089350 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes:
31/554, A61P 1/10

A61K 31/00,

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual
Property, P.O. Box 272, Mereside, Macclesfield,
Cheshire SK10 4GR (GB).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2004/001398

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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:
1 de abril de 2004 (01.04.2004)

(28) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0307918.3 5 de abril de 2003 (05.04.2003) GB(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE];
SE-151 85 Södertälje, (SE).(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, Greater London,
London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
ABRAHAMSSON, Håase, Roland [SE/SE];
Sahlgrenska University Hospital, Department of Internal
Medicine, SE-413 45 Göteborg (SE). GILLBERG, Per-
Goran [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, SE-431 83
Mölndal (SE).

Publicado:

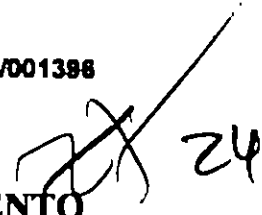
— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: USO DE UN INHIBIDOR DE IBAT PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DEL ESTREÑIMIENTO

(57) Extracto: Se describe el uso de un inhibidor de IBAT en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento, en un
animal de sangre caliente, tal como el hombre.

WO 2004/089350 A1



USO DE UN INHIBIDOR DE IBAT PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DEL ESTREÑIMIENTO

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

El estreñimiento y / o sus síntomas asociados aflige a muchas personas en el mundo occidental y la prevalencia es muy grande entre niños y ancianos. El estreñimiento puede ocurrir en hasta 20% de una población dependiendo de los factores demográficos, muestreo y definiciones utilizados. En un estudio de aproximadamente 2.000 personas en cinco diferentes países europeos (*Gastroenterology* 118:A720, 2000), entre 6% y 23% de los individuos afirmaron haber experimentado estreñimiento durante los últimos 12 meses; aproximadamente 20% de los individuos habían tomado un laxante en ese período y por lo menos 10% experimentaron dificultad en la defecación por lo menos una vez al mes. En la Encuesta Entrevista Nacional de la Salud 1991, cerca de 4.5 millones de personas en los Estados Unidos sostienen que permanecen estreñidos la mayor parte o casi todo el tiempo. Los que informan estreñimiento son muy a menudo mujeres, niños y adultos de 65 años de edad y más. Igualmente se quejan de estreñimiento las mujeres embarazadas, y éste es un problema común luego del parto o cirugía. Las mujeres constituyen el grupo más grande de pacientes con estreñimiento, y el problema aumenta con la edad en la mayoría de los estudios.

Sondeos de poblaciones occidentales han revelado Síndrome de Intestino Irritable (IBS) en 15-20% de los adolescentes y adultos, con una prevalencia más alta en mujeres (la prevalencia es variable en otras poblaciones). El 30 a 35 % de los pacientes con IBS tienen estreñimiento

como un síntoma importante junto con dolor abdominal y / o malestar (C-IBS).

Las causas del estreñimiento son variadas e incluyen factores generales tales como sexo, edad, nacionalidad, dieta y ejercicio; anatomía y función del colon tales como contenidos en el interior del intestino, absorción de agua y sodio, diámetro y longitud y función motora del colon; función defecadora tal como disfunción normal, falla o relajamiento del esfínter anal, pujo excesivo, sensación recta disminuida y volumen y consistencia de las heces; trastornos del anorrecto y el piso pélvico; y factores psicológicos y de conducta. Algunas afecciones pueden causar o tener como resultado estreñimiento, por ejemplo trastornos neuronales tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson; pseudo-obstrucción intestinal idiopática crónica; apoplejía y lesiones de la médula espinal; enfermedades metabólicas y endocrinas tales como diabetes, glándula tiroides hipoactiva o hiperactiva y uremia; y trastornos sistémicos tales como amiloidosis, lupus y escleroderma. Algunos tratamientos con medicamentos que incluyen analgésicos tales como opiáceos, anticolinérgicos, tales como antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazolinas y antimuscarínicos; antagonistas de receptor de serotonina; y antiácidos que contienen calcio/aluminio pueden causar también estreñimiento.

El estreñimiento funcional comprende un grupo de trastornos funcionales, que se presentan como defecación persistente difícil, infrecuente o evidentemente incompleta. Es más común en mujeres y se ha descubierto que aumenta habitualmente con la edad.

El IBS comprende un grupo de trastornos intestinales funcionales, en los cuales el malestar o dolor abdominal se asocia con defecación o un cambio en el hábito del intestino, y con características de defecación trastornada. El IBS tiene una evolución recurrente crónica y se traslapa con otros trastornos gastrointestinales funcionales. El IBS representa elevados gastos médicos diversos y costos indirectos, incluido el ausentismo laboral.

Los síntomas asociados con estreñimiento incluyen heces

infrecuentes, ausencia de necesidad imperiosa de defecar, heces difíciles de evacuar, esfuerzos ineficaces, necesidad de recurrir a maniobras manuales, sensación de evacuación incompleta, dolor anal o perineal, prolapso en el ano y ensuciamiento de las ropas. Hinchazón (distensión), molestia y dolor son también síntomas de estreñimiento. Cuando el dolor es un síntoma de estreñimiento, puede ser causado por varios factores incluidas fuertes contracciones y distensión del tracto intestinal. Parece haber igualmente una correlación entre contracciones que se propagan con gran amplitud y dolor en pacientes estreñidos (Dig Dis Sci 36, 827-862, 1991). A veces se usan antiespasmódicos para aliviar este dolor, porque se cree que reducen las fuertes contracciones asociadas con dolor (Pharmacol. Ther., 80,49-98,1998). Se ha descubierto que los dos compuestos antimuscarínicos atropina (Digestive Diseases & Sciences 40 (6):1381-7, 1995) y zamifenacina (Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 561-8, 1997) reducen el dolor del estreñimiento.

Regímenes actuales de tratamiento para el estreñimiento en sí incluyen: (i) fibra alimenticia; (ii) otros laxantes formadores de bolo fecal tales como plántago, metilcelulosa, poliacarbófilo de calcio; (iii) solución de polietilén glicol (PEG); (iv) laxantes estimulantes tales como bisacodilo, picosulfato de sodio, o senósidos; (v) agonistas de 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT₄) tales como prucaloprida (vi) enemas y supositorios; y (vii) cirugía; pero los resultados terapéuticos de estos tratamientos son a menudo decepcionantes y pueden traducirse en efectos colaterales indeseados. Por ejemplo, a menudo un aumento en la fibra alimenticia no alivia el estreñimiento y, en realidad, en algunos casos empeora los síntomas, por ejemplo agravando la sensación de distensión (Gut 27:41, 1986). Los otros laxantes formadores de bolo fecal fallan con frecuencia por la misma razón y, en general, los laxantes formadores de bolo fecal son sólo apropiados para empleo a largo plazo y no son adecuados para el alivio rápido del estreñimiento temporal. El uso de soluciones de PEG puede ser eficaz, pero generalmente implican beber grandes volúmenes de líquido (*alrededor de 1 litro al día durante hasta tres días*) lo cual, aparte de ser

27

desagradable, es claramente inconveniente para pacientes, verbigracia niños, que tienen dificultad en tomar tales cantidades. Los tratamientos laxantes estimulantes poseen muchos efectos colaterales indeseados y pueden traducirse en dependencia y abuso de los laxantes. Los agonistas de 5-HT₄, además de tener el efecto deseado en el colon, pueden afectar el vaciado gástrico y del intestino delgado (Clinical Pharmacology & Therapeutics, 67:2 (PII-33), 2000) resultante en diarrea. Los enemas y supositorios pueden resultar en lesión seria a la mucosa rectal; más aún si en el enema se emplean grandes volúmenes, entonces puede ocurrir intoxicación con agua si se retiene el enema. La cirugía, por ejemplo un colectomía, puede ser eficaz, pero se ha documentado también que produce resultados no satisfactorios, por ejemplo requerirse una cirugía adicional, el estreñimiento puede persistir o desarrollarse diarrea con incontinencia.

Del mismo modo se ha documentado el efecto laxante de los ácidos biliares (Br J Surg 1979; 66; 776-9; Gut 1975, 16, 894-902; y Gut 1973, 14, 348-353) y, aunque es factible administrar ácidos biliares oralmente para el tratamiento del estreñimiento (Myo Clinic Proceedings, 1973, 48, 356), éstos tienen un efecto indeseado sobre el intestino delgado, donde aumentan la motilidad – que potencialmente resulta en efectos colaterales como absorción reducida de nutrientes.

Existe claramente una necesidad de identificar tratamientos adicionales para el estreñimiento y, preferiblemente, tratamientos más eficaces o unos efectos colaterales reducidos.

En la literatura se han divulgado muchos inhibidores de IBAT (véase más adelante) y éstos se identifican como útiles en el tratamiento de afecciones y trastornos dislipidémicos, por ejemplo hiperlipidemia, y como útiles en la prevención y tratamiento de diferentes afecciones clínicas cardiovasculares, por ejemplo arterioesclerosis. La razón del tratamiento de una enfermedad dislipidémica con un inhibidor de IBAT es que aumentando la excreción de colesterol y ácido biliar, debe alcanzarse un equilibrio favorable de colesterol negativo y una mejora en el perfil de lipoproteína aterógena.

28
31

El uso de un inhibidor de IBAT para tratar trastornos gastrointestinales (GI) no ha sido sugerido o contemplado en la literatura. De hecho, algunos informes sugieren que el tratamiento terapéutico de la dislipidemia con inhibidor de IBAT podría causar realmente problemas GI, por ejemplo Glaxo SmithKline publicó un estudio clínico (extracto, DALM septiembre de 2001) demostrando efectos colaterales GI (diarrea y cólicos abdominales) durante la inhibición de IBAT en el hombre.

La presente invención concierne a un novedoso tratamiento y / o profilaxis del estreñimiento con un inhibidor de IBAT. Este tratamiento y / o profilaxis resulta en la entrega de ácidos biliares en el colon, donde éstos actúan como laxantes endógenos. La entrega local al colon evita los efectos colaterales (ya detallados) de administrar oralmente ácidos biliares, puesto que ellos no afectarán partes del tracto GI antes del colon. Se espera que evitar afectar el tracto GI, arriba del colon, administrando un inhibidor de IBAT, produzca ventajas sobre tratamientos con productos farmacéuticos tales como agonistas de 5-HT₄. Además, algunos inhibidores de IBAT tienen muy baja biodisponibilidad (<2%); en este caso la exposición sistémica es baja resultando en un riesgo reducido de efectos colaterales. Más aún, los inhibidores de IBAT podrían aliviar los síntomas de dolor por un mecanismo secundario similar a medicamentos antimuscarínicos. Este alivio del dolor surgiría porque los inhibidores de IBAT incrementarían la motilidad y la cantidad de agua en el contenido del intestino bajo. Esto, a su vez, llevaría a un contenido más blando que es más fácil de mover y no se acumula; por lo tanto, habría menos distensión de la pared intestinal, y es bien sabido que la distensión del tracto intestinal genera dolor. Más aún, se necesitan menos contracciones propagadoras de gran amplitud para mover el contenido del intestino, cuando el contenido intestinal es blando y, nuevamente, se experimenta menos dolor.

Por consiguiente, la presente invención comprende el uso de un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento.

29

Aquí, cuando se emplea el término "estreñimiento", hay que entender que este término, a menos que se califique de otra forma, se relaciona con estreñimiento funcional y C-IBS. En un aspecto de la invención "estreñimiento" se refiere a estreñimiento funcional. En otro aspecto de la invención "estreñimiento" hace relación a C-IBS.

Un aspecto de la invención se relaciona con el tratamiento del estreñimiento. Otro aspecto tiene que ver con la profilaxis del estreñimiento. Un tercer aspecto se refiere al tratamiento y profilaxis del estreñimiento.

En un aspecto de la invención, donde el tratamiento del estreñimiento se designa y el estreñimiento se refiere a C-IBS hay que entender que eso incluye síndrome del intestino irritable alternante (estreñimiento-diarrea).

Igualmente aquí, cuando se usan los términos "estreñimiento funcional" y "C-IBS", hay que entender que éstos se definen de acuerdo con "Criterios 2 de Roma" (Gut 45 (Suplemento 2): 43, 1999, II43-II47).

En la literatura, los inhibidores de IBAT se designan a menudo por nombres diferentes. Hay que entender que donde aquí se designan inhibidores de IBAT, este término abarca también compuestos conocidos en la literatura como:

- i) inhibidores de transporte de ácido biliar co-dependiente de sodio apical en el íleon (ASBT);
- ii) inhibidores de transporte de ácido biliar (BAT);
- iii) inhibidores de sistema de co-transporte de ácido biliar / sodio en el íleon;
- iv) inhibidores de co-transporte de ácido biliar – sodio apical;
- v) inhibidores de transporte de ácido biliar dependiente de sodio en el íleon;
- vi) inhibidores de re-absorción de ácido biliar (BARI's); y
- vii) inhibidores de transporte de ácido biliar de sodio (SBAT);

en donde actúan por inhibición de IBAT.

Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad

33 30

inhibidora de IBAT; véanse, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68637, WO 01/68096, WO 02/08211, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, DE 19825804, 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, EP 864 582, y EP 1 070 703, y los contenidos de estas solicitudes de patente, particularmente los compuestos descritos en la reivindicación 1 y los ejemplos nombrados, se incorporan aquí por referencia.

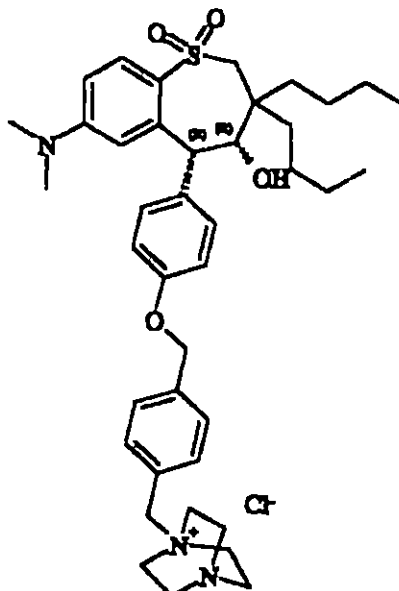
Clases particulares de inhibidores de IBAT, apropiados para uso en la presente invención son benzotiepinas. Otras clases adecuadas de inhibidores de IBAT son una cualquiera de las 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Una clase adicional de inhibidores de IBAT es 1,2,5-benzotiadiazepinas.

Un compuesto apropiado particular que posee actividad inhibidora de IBAT es ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il-D-glucopiranosidurónico (EP 864 582).

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

Un inhibidor adicional apropiado de IBAT es el compuesto:

31

**WO 99/32478**

Otros compuestos apropiados de la invención son los inhibidores de IBAT descritos en WO 01/66533. Un compuesto particular de la invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplo 1-39 de WO 01/66533, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, y los compuestos de Ejemplos 1-39 se incorporan aquí por referencia. Reivindicaciones 1-6 de WO 01/66533 se incorporan también aquí por referencia.

Compuestos adicionales apropiados de la invención son los inhibidores de IBAT descritos en WO 02/50051. Un compuesto particular de la invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplo 1-120 de WO 02/50051, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, y los compuestos de Ejemplos 1-120 se incorporan aquí por referencia. Reivindicaciones 1-14 de WO 02/50051 se incorporan también aquí por referencia. Un compuesto particular de la invención seleccionado de WO 02/50051 se selecciona de uno cualquiera de:

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

32

(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

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

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-benzotiazepina;

26 33

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-benzotiazepina;

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-hidroxietyl}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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-benzotiazepina;

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-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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-benzotiazepina;

o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

31 34

Compuestos adicionales apropiados de la invención son los inhibidores de IBAT descritos en WO 03/020710. Un compuesto particular de la invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplo 1-44 de WO 03/020710, su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, y los compuestos de Ejemplos 1-44 se incorporan aquí por referencia.

Reivindicaciones 1-10 de WO 03/020710 se incorporan también aquí por referencia. Un compuesto particular de la invención seleccionado de WO 03/020710 se selecciona de 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)-

2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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-benzotiazepina;

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

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

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

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

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(1-*t*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

3/35

benzotiazepina;

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

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

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

o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Compuestos adicionales apropiados de la invención son los inhibidores de IBAT descritos en WO 03/022825. Un compuesto particular de la invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplo 1-7 de WO 03/022825, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, y los compuestos de Ejemplos 1-7 se incorporan aquí por referencia. Reivindicaciones 1-8 de WO 03/022825 se incorporan también aquí por referencia. Un compuesto particular de la invención seleccionado de WO 03/022825 se selecciona de 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-benzotiazepina;

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-benzotiazepina;

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

1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-

34 36

(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(S)-5-fenil-7-bromo-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(R)-5-fenil-7-bromo-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

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

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N'*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina sal de amoníaco;

1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-5-(S)-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina sal de dietilamina; y

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

o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Compuestos adicionales apropiados de la invención son los inhibidores de IBAT descritos en WO 03/022830. Un compuesto particular de la invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplo 1-4 de WO 03/022830, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, y los compuestos de Ejemplos 1-4 se incorporan aquí por referencia. Reivindicaciones 1-8 de WO 03/022830 se incorporan también aquí por referencia. Un compuesto particular de la

37

invención seleccionado de WO 03/022830 se selecciona de 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 de amoníaco;

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-(tien-2-il)metil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Compuestos adicionales apropiados de la invención son los inhibidores de IBAT descritos en WO 03/022286. Un compuesto particular de la invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplo 1-39 de WO 03/022286, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, y los compuestos de Ejemplos 1-39 se incorporan aquí por referencia. Reivindicaciones 1-10 de WO 03/022286 se incorporan también aquí por referencia. Un compuesto particular de la invención seleccionado de WO 03/022286 se selecciona de uno cualquiera de:

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

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

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

38

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

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

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

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

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

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

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

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

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

o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

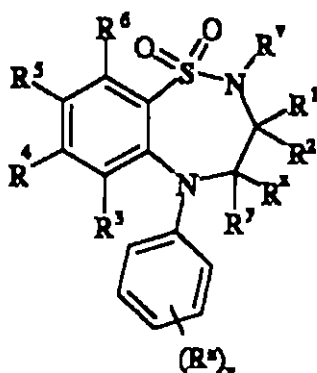
Un compuesto particular adicional de la invención seleccionado de WO 03/022286 se selecciona de uno cualquiera de:

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

carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; 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-benzotiadiazepina; o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Otros inhibidores apropiados de IBAT son los que tienen la estructura:



(I)

en donde:

R^7 se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

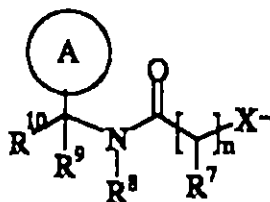
Uno de R^1 y R^2 se seleccionan de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro se selecciona de C_{1-6} alquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de 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) $_a$ en donde a es 0 a 2;

R^5 se selecciona de 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) $_a$ en 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 (IA):



(IA)

R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, 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) $_a$ en 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; en donde R^3 y R^6 y el otro de R^4 y R^5 pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{17} ;

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

Anillo A es arilo o heteroarilo; en donde Anillo A se sustituye opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

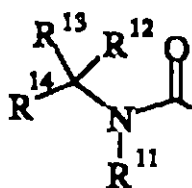
R^7 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^7 se sustituye opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un grupo $-NH-$, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{20} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

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) $_a$ en 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,

$_{10}\text{alquil})_2\text{sulfamoilamino}$, $\text{C}_{1-10}\text{alcoxicarbonilamino}$, carbociclilo, carbociclil $\text{C}_{1-10}\text{alquilo}$, heterociclilo, heterociclil $\text{C}_{1-10}\text{alquilo}$, carbociclil- $(\text{C}_{1-10}\text{alquilen})_p\text{-R}^{21}\text{-(C}_{1-10}\text{alquilen})_q\text{-}$ ó heterociclil- $(\text{C}_{1-10}\text{alquilen})_r\text{-R}^{22}\text{-(C}_{1-10}\text{alquilen})_s\text{-}$; en donde R^{10} se sustituye opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{23} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{24} ; ó R^{10} es un grupo de fórmula (IB):



(IB)

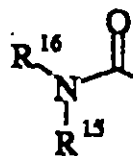
en donde:

R^{11} es hidrógeno o $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, $\text{C}_{1-10}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-10}\text{alquenilo}$, $\text{C}_{2-10}\text{alquinilo}$, $\text{C}_{1-10}\text{alcanoilo}$, $N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})\text{carbamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})_2\text{carbamoilo}$, $\text{C}_{1-10}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})\text{sulfamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, $N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})\text{sulfamoilamino}$, $N,N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})_2\text{sulfamoilamino}$, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^{12} y R^{13} pueden sustituirse opcional e independientemente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{25} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{26} ;

R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, carbamoilo, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, $\text{C}_{1-10}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-10}\text{alquenilo}$, $\text{C}_{2-10}\text{alquinilo}$, $\text{C}_{1-10}\text{alcanoilo}$, $N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})\text{carbamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})_2\text{carbamoilo}$, $\text{C}_{1-10}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})\text{sulfamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, $N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})\text{sulfamoilamino}$, $N,N\text{-(C}_{1-10}\text{alquil})_2\text{sulfamoilamino}$, carbociclilo, carbociclil $\text{C}_{1-10}\text{alquilo}$, heterociclilo, heterociclil $\text{C}_{1-10}\text{alquilo}$, carbociclil- $(\text{C}_{1-10}\text{alquilen})_p\text{-R}^{27}\text{-(C}_{1-10}\text{alquilen})_q\text{-}$ ó

heterociclil-(C₁₋₁₀alquileno)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀alquileno)_s; en donde R¹⁴ puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁹; y en donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R³⁰; ó R¹⁴ es un grupo de fórmula (IC):



(IC)

R¹⁵ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo; y R¹⁶ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo; en donde R¹⁶ puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más grupos seleccionados de R³¹; ó R¹⁵ y R¹⁶ junto con el nitrógeno, al cual se unen, forman un heterociclilo; en donde dicho heterociclilo puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R³⁷; y en donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R³⁸;

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

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ y R³⁷ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C₁₋₁₀alquilo, C₂₋₁₀alquenilo, C₂₋₁₀alquinilo, C₁₋₁₀alcoxi, C₁₋₁₀alcanoilo, C₁₋₁₀alcanoiloxi, N-(C₁₋₁₀alquil)amino, N,N-(C₁₋₁₀alquil)₂amino, N,N,N-(C₁₋₁₀alquil)₃amonio, C₁₋₁₀alcanoilamino, N-(C₁₋₁₀alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₁₀alquil)₂carbamoilo, C₁₋₁₀alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, N-(C₁₋₁₀alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₁₀alquil)₂sulfamoilo, N-(C₁₋₁₀alquil)sulfamoilamino, N,N-(C₁₋₁₀alquil)₂sulfamoilamino, C₁₋₁₀alcoxicarbonilamino, carbociclilo, carbociclilC₁₋₁₀alquilo, heterociclilo, heterociclilC₁₋₁₀alquilo, carbociclil-(C₁₋₁₀alquileno)_p-R³²-(C₁₋₁₀alquileno)_q ó

heterociclil-(C₁₋₁₀alquileno)_r-R³³-(C₁₋₁₀alquileno)_s; en donde R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ y R³⁷ pueden sustituirse opcional e independientemente en carbono por uno o más R³⁴; y en donde si dicho heterociclilo contiene un

43

grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{35} ;

R^{21} , R^{22} , R^{27} , R^{28} , R^{32} ó R^{33} se seleccionan independientemente de-
O-, $-NR^{36}-$, $-S(O)_x-$, $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$, $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$, $-OC(O)N=C-$, $-NR^{36}C(O)-$ ó $-C(O)NR^{36}-$; en donde R^{36} se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y x es 0-2;

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

R^{34} se selecciona de 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, *N*-metilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N*-metilsulfamoilamino y *N,N*-dimetilsulfamoilamino;

R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} , R^{35} y R^{38} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Inhibidores apropiados de IBAT con la estructura anterior se seleccionan de 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)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

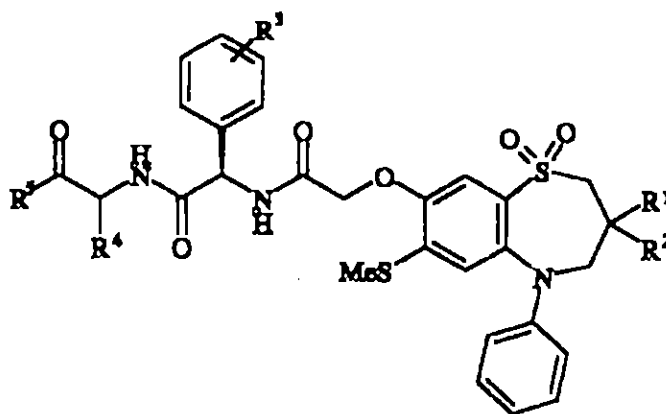
1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R/S)- α -{*N*-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (ambos enantiómeros);

44

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(*R*)- α -(*N*-{2-(*S*)-[*N*-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-[(*R*)- α -(*N*-[2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil]carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; o
 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-[(*R*)- α -(*N*-[2-(*R*)-3-(*S*)-4-(*S*)-5-(*R*)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Otros inhibidores apropiados de IBAT son los que tienen la estructura:



(I)

en donde:

R¹ y **R²** se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo;

R³ es hidrógeno, hidroxilo o halo;

R⁴ es C₁₋₄alquilo sustituido opcionalmente por hidroxilo, metoxi y metilS(O)_a en donde a es 0-2

R⁵ es hidroxilo ó HOC(O)CH(R⁶)NH-;

R⁶ se selecciona de hidrógeno y C₁₋₃alquilo sustituido opcionalmente por hidroxilo, metoxi y metilS(O)_a en donde a es 0-2;

o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable; con la salvedad que cuando **R¹** y **R²** son ambos butilo, **R⁵** es

45

hidroxi y R^4 es metiltiometo, metilsulfinilmetilo, 2-metiltioetilo, hidroximetilo, metoximetilo; R^3 no es hidrógeno; y con la salvedad que cuando R^1 y R^2 son ambos butilo, R^5 es $\text{HOC(O)CH(R}^6\text{)NH-}$, R^6 es hidroximetilo y R^4 es hidroximetilo; R^3 no es hidrógeno.

Inhibidores apropiados de IBAT con la estructura anterior se seleccionan de uno cualquiera de:

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

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

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-benzotiazepina;

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-benzotiazepina;

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-benzotiazepina;

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-benzotiazepina;

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

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

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

4/46

1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxi-2-

47

metilsulfonietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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-benzotiazepina;

o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

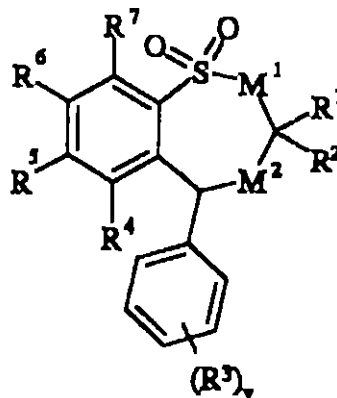
Inhibidores adicionales apropiados de IBAT, que tienen la estructura anterior, se seleccionan de:

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

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

Otros inhibidores apropiados de IBAT son los que tienen la estructura:

48



(I)

en donde

M^1 es $-CH_2-$ ó $-NR^{21}-$;

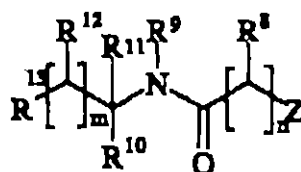
M^2 es $-CR^{22}R^{23}-$ ó $-NR^{24}-$; con la condición que si M^1 es $-NR^{21}-$, M^2 es $-CR^{22}R^{23}-$;

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

R^3 se selecciona de 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, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$;

v es 0-5;

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



(IA)

R^4 y R^7 y el otro de R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de 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, $N-(C_{1-4}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2amino$, $C_{1-4}alcanoilamino$, $N-(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2carbamoilo$,

49

$C_{1-4}alquilS(O)_a$ en donde a es 6 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-4}alquil)_2sulfamoilo$; en donde R^4 y R^7 y el otro de R^5 y R^6 pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{25} ;

Z es $-O-$, $-N(R^8)-$, $-S(O)_b-$ o $-CH(R^8)-$; en 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; en donde R^8 pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{26} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un grupo $-NH-$, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{27} ;

R^9 es hidrógeno o $C_{1-4}alquilo$;

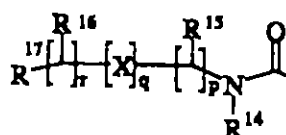
R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C_{1-4}alquilo$, carbociclilo o heterociclilo; o R^{10} y R^{11} juntos forman $C_{2-6}alquilenilo$; en donde R^{10} y R^{11} ó R^{10} y R^{11} juntos pueden sustituirse opcional e independientemente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{28} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene una fracción $-NH-$, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{29} ;

R^{12} es hidrógeno, $C_{1-4}alquilo$, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^{12} puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{30} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción $-NH-$, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{31} ;

R^{13} es hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, $C_{1-10}alquilo$, $C_{2-10}alquenilo$, $C_{2-10}alquinilo$, $C_{1-10}alcoxi$, $C_{1-10}alcoxycarbonilo$, $C_{1-10}alcanoilo$, $C_{1-10}alcanoiloxi$, $N-(C_{1-10}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-10}alquil)_2amino$, $N,N,N-(C_{1-10}alquil)_3ammonio$, $C_{1-10}alcanoilamino$, $N-(C_{1-10}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-10}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-10}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-10}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-10}alquil)_2sulfamoilo$, $N-(C_{1-10}alquil)sulfamoilamino$, $N,N-(C_{1-10}alquil)_2sulfamoilamino$, $C_{1-10}alcoxycarbonilamino$, carbociclilo, carbociclil $C_{1-10}alquilo$, grupo

7/50

heterocíclico, heterociclil- C_{1-10} alquilo, carbociclil- $(C_{1-10}$ alquilenos) $_c$ - R^{32} -(C_{1-10} alquilenos) $_f$ o heterociclil- $(C_{1-10}$ alquilenos) $_g$ - R^{33} -(C_{1-10} alquilenos) $_h$; en donde R^{13} puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{36} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{37} ; ó R^{13} es un grupo de fórmula (IB):



(IB)

en donde:

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

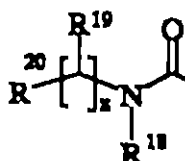
R^{14} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, 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) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en 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 grupo heterocíclico; en donde R^{15} y R^{16} pueden sustituirse opcional e independientemente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{41} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{42} ;

R^{17} se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenoilo, C_{2-10} alquinoilo, 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, 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} alquilS(O) $_a$ en 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,

51

$_{10}\text{alquil})_2\text{sulfamoilamino}$, carbociclilo, carbociclil $C_{1-10}\text{alquilo}$, grupo heterocíclico, heterociclil $C_{1-10}\text{alquilo}$, carbociclil- $(C_{1-10}\text{alquilen})_e-R^{43}-(C_{1-10}\text{alquilen})_f$ o heterociclil- $(C_{1-10}\text{alquilen})_g-R^{44}-(C_{1-10}\text{alquilen})_h$; en donde R^{17} puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{47} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{48} ; ó R^{17} es un grupo de fórmula (IC):



(IC)

en donde:

R^{18} se selecciona de hidrógeno o $C_{1-4}\text{alquilo}$;

R^{19} se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}\text{alquilo}$, $C_{2-6}\text{alquenoilo}$, $C_{2-6}\text{alquinoilo}$, $C_{1-6}\text{alcoxi}$, $C_{1-6}\text{alcanoilo}$, $C_{1-6}\text{alcanoiloxi}$, $N-(C_{1-6}\text{alquil})\text{amino}$, $N,N-(C_{1-6}\text{alquil})_2\text{amino}$, $C_{1-6}\text{alcanoilamino}$, $N-(C_{1-6}\text{alquil})\text{carbamoilo}$, $N,N-(C_{1-6}\text{alquil})_2\text{carbamoilo}$, $C_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}\text{alcoxycarbonilo}$, $N-(C_{1-6}\text{alquil})\text{sulfamoilo}$, $N,N-(C_{1-6}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, carbociclilo o grupo heterocíclico; donde R^{19} pueden sustituirse opcionalmente independientemente en carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{51} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{52} ;

R^{20} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, hidroxiaminocarbonilo, $C_{1-10}\text{alquilo}$, $C_{2-10}\text{alquenoilo}$, $C_{2-10}\text{alquinoilo}$, $C_{1-10}\text{alcoxi}$, $C_{1-10}\text{alcoxycarbonilo}$, $C_{1-10}\text{alcanoilo}$, $C_{1-10}\text{alcanoiloxi}$, $N-(C_{1-10}\text{alquil})\text{amino}$, $N,N-(C_{1-10}\text{alquil})_2\text{amino}$, $N,N,N-(C_{1-10}\text{alquil})_3\text{-amonio}$, $C_{1-10}\text{alcanoilamino}$, $N-(C_{1-10}\text{alquil})\text{carbamoilo}$, $N,N-(C_{1-10}\text{alquil})_2\text{carbamoilo}$, $C_{1-10}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-10}\text{alquil})\text{sulfamoilo}$, $N,N-(C_{1-10}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, $N-(C_{1-10}\text{alquil})$

52

C_{1-10} alquil)sulfamoilamino, N,N -(C_{1-10} alquil) $_2$ sulfamoilamino, C_{1-10} alcoxycarbonilamino, carbociclilo, carbocicli(C_{1-10} alquilo), grupo heterocíclico, heterocicli(C_{1-10} alquilo), carbocicli-(C_{1-10} alquilenos) $_e$ - R^{53} -(C_{1-10} alquilenos) $_f$ o heterocicli-(C_{1-10} alquilenos) $_g$ - R^{54} -(C_{1-10} alquilenos) $_h$; en donde R^{20} pueden sustituirse opcional e independientemente en carbono por uno o más R^{57} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{58} ;

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

q es 0-1;

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

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

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

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

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

R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de 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) $_a$ en donde a es 0 a 2;

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

R^{25} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino, 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) $_a$ en 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; en donde R^{25} puede sustituirse opcional e independientemente en carbono por

53

uno o más R^{67} ;

R^{26} , R^{28} , R^{30} , R^{36} , R^{41} , R^{47} , R^{51} y R^{57} se seleccionan independientemente de 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)₃ammonio, C_{1-10} alcanoilamino, N -(C_{1-10} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-10} alquil)₂carbamoilo, C_{1-10} alquilS(O)_a en 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} alcoxycarbonilamino, carbociclilo, carbociclil- C_{1-10} alquilo, grupo heterocíclico, heterociclil- C_{1-10} alquilo, carbociclil-(C_{1-10} alquilenos)- R^{59} -(C_{1-10} alquilenos)- o heterociclil-(C_{1-10} alquilenos)- R^{60} -(C_{1-10} alquilenos)-_n; en donde R^{26} , R^{28} , R^{30} , R^{36} , R^{41} , R^{47} , R^{51} y R^{57} pueden sustituirse opcional e independientemente en carbono por uno o más R^{63} ; y en donde, si dicho heterociclilo contiene un grupo -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{64} ;

R^{27} , R^{29} , R^{31} , R^{37} , R^{42} , R^{48} , R^{52} , R^{58} y R^{64} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, sulfamoilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, bencilo, fenetilo, benzoilo, fenilsulfonilo y fenilo;

R^{32} , R^{33} , R^{43} , R^{44} , R^{53} , R^{54} , R^{59} y R^{60} se seleccionan independientemente de -O-, -NR⁶⁵-, -S(O)_x-, -NR⁶⁵C(O)NR⁶⁶-, -NR⁶⁵C(S)NR⁶⁶-, -OC(O)N=C-, -NR⁶⁵C(O)- ó -C(O)NR⁶⁵-; en donde R^{65} y R^{66} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y x es 0-2;

R^{63} y R^{67} se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, 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,

54

metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo; y

e, f, g y h se seleccionan independientemente de 0-2; o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Inhibidores adicionales apropiados de IBAT con la estructura anterior se seleccionan de uno cualquiera de:

(+/-)-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-benzotiazepina; (+/-)-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-benzotiazepina; 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-tetrahidrobenzotiazepina; o 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-tetrahidrobenzotiazepina.

En un aspecto particular de la invención un inhibidor de IBAT o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de IBAT o su sal farmacéuticamente aceptable.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores son, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención, que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acético o maleico. Adicionalmente, una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto, que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una

SS

sal con una base orgánica, que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos pueden administrarse en la forma de un profármaco, que se descompone en el cuerpo animal o humano para producir el compuesto original. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo*.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo animal o humano para producir un ácido original o alcohol. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres de C₁₋₆alcoximetilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁₋₆alcoxycarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto que contiene un grupo hidroxí comprende ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se descomponen para producir el grupo hidroxí original. Ejemplos de éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxí incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxycarbonilo (para producir ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para producir carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazado, desde un átomo de nitrógeno de anillo mediante un grupo metileno, a la posición 3 ó 4 del anillo benzoilo.

56

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

Sección Experimental

Como se expuso más arriba en el texto, los compuestos definidos en la presente invención son útiles en el tratamiento de estreñimiento funcional y C-IBS. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, usando modelos conocidos en el arte:

- Modelo con perros de Buenos para el estreñimiento, (Hepato-gastroenterology, 1980, 27, 381-389). En este caso los perros se alimentaron con dieta baja en fibra / alta en proteína para inducir estreñimiento;
- Modelo de estreñimiento inducido por morfina, de Niwa, (Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2002, 66, 6, 1233-1240); y
- Se ha demostrado que la extirpación de intestino ciego en ratas induce estreñimiento.

Una vez se ha inducido el estreñimiento, los animales pueden medicarse con un inhibidor de IBAT para evaluar la capacidad del inhibidor de IBAT para aliviar el estreñimiento.

Los siguientes datos se generaron usando el modelo con perros de Buenos (método descrito en la anterior publicación) con la modificación de que a los perros se les dieron 20 g carne/kg perro / día. El resultado se calcula como el valor medio del aumento de las heces durante los tres días de tratamiento disminuido en el valor de entrada (día antes de la iniciación del tratamiento con el inhibidor de IBAT). Los perros se juzgaron con estreñimiento, si la cantidad de heces por día estaba por debajo de los 30 gramos.

1) Compuesto 1:1,1-Dioxo-3,3-dibutil-8-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-

657

tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina

Sustancia administrada	No. de animales	Dosis µmol/kg	Resultado
Compuesto 1	3	5	38±7 *
Sólo excipiente	3	0	0±7

* Significancia <= 0.01

2) Compuesto 2: 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina

Sustancia administrada	No. de animales	Dosis µmol/kg	Resultado
Compuesto 2	2	1.5	23±11
Sólo excipiente	2	0	-6±3

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

Sustancia administrada	No. de animales	Dosis µmol/kg	Resultado
Compuesto 3	2	1.5	39±2*
Sólo excipiente	2	0	12±2

* Significancia <= 0.05

Los datos generados en el modelo con perros estreñidos de Buenos muestran que todos los inhibidores probados de IBAT pueden reversar el estreñimiento en este modelo. La cantidad de heces en cada perro aumentó

6158

después del tratamiento con compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3 en 38 ± 7 , 23 ± 11 y 39 ± 2 g/día, respectivamente.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en una forma apropiada para administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluida intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) en una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. En general, las composiciones anteriores pueden prepararse en una manera convencional usando excipientes tradicionales.

De acuerdo con otra característica de la invención, se provee el uso de un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se provee un método tratamiento y / o profilaxis del estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento y / o profilaxis, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra característica de la invención, se provee el uso de un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

El inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, se administrará normalmente a un

6/59

animal de sangre caliente, a una dosis unitaria en el margen 0.5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0.001-50 mg/kg, y se esperaría que éste suministrara una dosis terapéuticamente efectiva. Una presentación farmacéutica unitaria tal como una tableta o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 0.05-250 mg de ingrediente activo. En un aspecto de la invención se emplea una dosis diaria en el margen de 0.01-50 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía particular de administración, y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la posología óptima puede determinarse por el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.

3/60

Reivindicaciones

Lo que se reivindica es:

1. El uso de un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en el tratamiento y/o profilaxis de estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
2. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento.
3. El uso de un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
4. Un método de tratamiento y / o profilaxis del estreñimiento, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento y / o profilaxis, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un inhibidor de IBAT, o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.
5. El uso o método de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en donde el estreñimiento es estreñimiento funcional.
6. El uso o método de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en donde el estreñimiento es síndrome del intestino irritable predominante con estreñimiento.
7. El uso o método de tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las

61

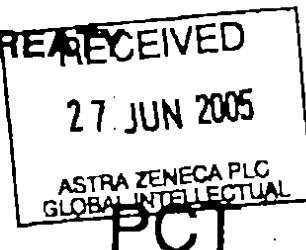
reivindicaciones 1-6, en donde el inhibidor de IBAT se selecciona de:

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

62

hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]bencil}
carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-
2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
1,2,5-benzotiadiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-
carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-
tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxi-4-
hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
o su sal, solvato, solvato de tal sal o profármaco farmacéuticamente
aceptable.

PATENT COOPERATION TREATY



LCP
63

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:					
AstraZeneca AB GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY S-151 85 Sodertälje SUEDE		CODE	DATE	NTD	
		ANKOM 22 JUN 2005		GIPS	
				Date of mailing (day/month/year)	22.06.2005
		DATA ENTERED			
Applicant's or agent's file reference 101024-1 WO		FINAL CHECK		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB2004/001398		International filing date (day/month/year) 01.04.2004		Priority date (day/month/year) 05.04.2003	
Applicant ASTRAZENECA AB					

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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 International preliminary examining authority:		Authorized Officer
 European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 9016		Rossi, C Tel. +31 70 340-3322



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

6764
International application No.
PCT/GB2004/001396

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*.

Description, Pages

1-29 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2004/001396

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	5-7
	No: Claims	1-4
Inventive step (IS)	Yes: Claims	7
	No: Claims	1-6
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	2, 3
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, Inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.I. (a) The present statement expressed as to novelty, inventive step and Industrial applicability refers only to matter for which an International Search Report has been drawn up (i.e. only for the IBAT inhibitors specifically mentioned in claim 7, pharmaceutical compositions containing them and their use for the treatment or prophylaxis of constipation, with due regard to the general idea underlying the application).

(b) Claims 1 and 4-7 involve compositions or substances in a method of treatment of the human/animal body. For the assessment of claims 1 and 4-7 on the question whether they are Industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V.II. The following documents are referred to in this communication:

- D1 : US 2002/142054 A1 (FISCHER MILTON H ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03)
- D2 : GB 2 262 888 A (OCHI SHIGEO ; KIBUN SHOKUHN KABUSHIKIKAISHA (JP)) 7 July 1993 (1993-07-07)
- D3 : WO 03/022286 A (ASTRAZENECA UK LTD ; ASTRAZENECA AB (SE); BLOMBERG DAVID (SE); LEMUREL) 20 March 2003 (2003-03-20)
- D4 : SCHILLER L R: "Review article: The therapy of constipation" ALIMENTARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 2001 UNITED KINGDOM, vol. 15, no. 6, 2001, pages 749-763, XP001193738 ISSN: 0269-2813

2067

V.iv. Article 33(3) PCT.

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 7 involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

(a) The subject-matter of present claim 7 may appear obvious in the light of the combination of D4 and D3 for the following reasons:

(1) Document D4 discloses that bile acid is a stimulant laxative used for the therapy of constipation (Table 2). It is mentioned that if enough bile acid is administered, the normal ileal absorptive capacity may be overwhelmed and sufficient bile acid may reach the colon to stimulate secretion (p. 755, left-hand column, par. 1).

The subject-matter of present claim 7 differs herefrom in that alternative compounds, namely benzothiadiazepine IBATs are used instead of bile acid, for providing sufficient bile acid in the colon to stimulate secretion.

The problem to be solved by the present application may therefore be regarded as the provision of alternative means for providing sufficient bile acid in the colon to stimulate secretion in the treatment and/or prophylaxis of constipation.

Document D3 discloses that the compounds of present claim 7 are IBATs, which are useful for the treatment of hyperlipidemic conditions (see point V.ii(d)). On p. 39, lines 19-27, it is mentioned that they may cause excess of bile acids in the colon due to the inhibition of the ileal bile acid transport system. It is also mentioned that an excess of bile acids in the visceral contents may provoke diarrhea [in patients not suffering from constipation].

It was therefore obvious for the person skilled in the art, knowing from D4 that an increased concentration of bile acids in the colon stimulates secretion in the treatment of constipation, and from D3 that benzothiadiazepine IBAT inhibitors may cause an excess of bile acids in the colon, to at least try to use the benzothiadiazepine IBAT inhibitors of D3 for the prevention or treatment of constipation with a reasonable expectation of success.

(2) However, in the present application, it is demonstrated that several of the benzothiadiazepines of present claim 7 can reverse constipation in the Buenos constipated dog model (description, p. 27, line 1 - p. 28, line 9).

Even if this finding was not surprising in the light of the combined teachings of D4 and D3, the Applicant states that the IBAT inhibitors of the present application have an advantage over bile acid itself, namely the present IBAT inhibitors have reduced side-effects, such as reduced absorption of nutrients, over bile acid itself (p. 3, lines 15-21). This finding was unexpected in the light of the prior art. Therefore, the subject-matter of present claim 7 involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

X 68

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

AstraZeneca AB
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
S-151 85 Södertälje
SUECIA

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

22.08.2005

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado
101024-1 WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional
PCT/GB2004/001396

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)
01.04.2004

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)
05.04.2003

Solicitante

ASTRAZENECA AB

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes, se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39(1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27(5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional:



Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patenthuis 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel.: + 31-70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: + 31-70 340 - 3018

Empleado Autorizado

Ross, C

Tel.: + 31 70 340-3322



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Capítulo II del tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 101024-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/GB2004/001386	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 01.04.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 05.04.2003
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K31/00, A61K31/554, A61P1/10		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

- El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo Artículo 35 y transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 38.
- El presente informe comprende un total de 9 hojas, inclusive esta portada.
- Este importe se acompaña igualmente por ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y constituyen la base del presente informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Oficina (véase Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Oficina considera que contienen una corrección que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, como se indica en el ítem 4 de Cuadro No. I y el Cuadro Adicional.
 - ☐ (enviado a la Oficina Internacional únicamente) un total de (Indicar tipo y número de medios electrónicos)) , que contiene un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con este asunto, en formato de lectura por computador únicamente, como se indica en el Cuadro Adicional Relativo al Listado de Secuencias (véase Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

- El presente informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:
 - ☒ Cuadro No. I Base del informe
 - ☐ Cuadro No. II Prioridad
 - ☒ Cuadro No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
 - ☐ Cuadro No. IV Uniformidad deficiente de la invención
 - ☒ Cuadro No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
 - ☒ Cuadro No. VI Ciertos documentos enumerados
 - ☐ Cuadro No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional
 - ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 26.10.2004	Fecha de la preparación del presente informe 22.06.2005
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional  Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentaan 2 NI-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel.: + 31-70 340 - 2040 Tlx: 31 651 epo nl Fax: + 31-70 340 - 3018	Empleado Autorizado Cielen, E  Teléfono No.: + 31 70 340-4540

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/001396

70

Punto No. I Base del Informe

1. En lo concerniente al idioma, el presente informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.
☐ El presente informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción suministrada para los efectos de:
☐ la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 (b))
☐ la publicación de la solicitud internacional (según la regla 12.4).
☐ el examen preliminar internacional (según las reglas 55.2 y/o 55.3).
2. Con respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este informe se basa en (hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe):

Descripción, páginas

1-29 versión original

Reivindicaciones, No.

1-7 versión original

- ☐ Un listado de secuencias y/o cualquier tabla(s) relacionada(s) – véase Cuadro Adicional relativo al Listado de Secuencias
3. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:
☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas/figs.
☐ el listado de secuencias (especificar):
☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de secuencias (especificar)
 4. ☐ El presente Informe se preparó como si no se hubieran hecho (algunas de) las correcciones anexadas a este Informe y enumeradas a continuación ya que éstas, por las razones aducidas, en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c)).
☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas/figs.
☐ el listado de secuencias (especificar)
☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de secuencias (especificar)

* Si se aplica el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar marcadas como "reemplazadas."

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **1571**
PCT/GB2004/001388

Punto No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

1. Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación industrial no se han examinado con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad,
☒ reivindicaciones, Nos. 1-7 (todas parcialmente)

porque:

- ☒ la aplicación internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 1, 4-7 (*parcialmente*) se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional (*especificar*):

véase hoja separada

- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares más adelante*) o las reivindicaciones citadas Nos. 1-6 (*todas parcialmente*) son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (*especificar*):

véase hoja separada

- ☒ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas Nos. 1-6 (*todas parcialmente*) están tan inadecuadamente fundamentadas por la descripción que no pudo formarse un concepto significativo.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las citadas reivindicaciones Nos.

- ☐ el listado de secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos no cumple la norma contemplada en Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

El formato escrito

- ☐ no se entregó

- ☐ no cumple la norma

El formato de lectura por computador

- ☐ no se entregó

- ☐ no cumple la norma

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o listado de secuencias de aminoácidos, si únicamente en formato de lectura por computador, no cumplen los requerimientos técnicos estipulados en Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Véase Hoja Separada para más detalles

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **92**
PCT/GB2004/001396

Punto No. V Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación Industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)

SI: Reivindicaciones 5-7

No: Reivindicaciones 1-4

Actividad Inventiva (IS)

SI: Reivindicaciones 7

No: Reivindicaciones 1-6

Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)

SI: Reivindicaciones 2, 3

No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones (Regla 70.7)

Véase hoja separada

Punto No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y / o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Véase Hoja Separada

Ref. Punto III

Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

III.I. Las reivindicaciones 1 y 4-7 se refieren a un asunto que esta Oficina considera cubierto por las disposiciones de la Regla 87.1 (iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará dictamen con respecto a la posibilidad de aplicación industrial del asunto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

III.II. Esta solicitud no satisface los requerimientos de Artículo 5 y 6 PCT, porque las reivindicaciones 1-6 no son claras, ni están suficientemente sustentadas y la invención no se divulga suficientemente por la descripción.

(a) Las presentes reivindicaciones 1-6 conciernen a compuestos definidos por referencia a una característica deseable de la propiedad, a saber "un inhibidor de IBAT". Las reivindicaciones cubren todos los compuestos que tienen esta característica o propiedad, mientras que la solicitud sustenta, dentro del significado del Artículo 6 PCT y la divulgación dentro del significado del Artículo 5 PCT, sólo un número muy limitado de tales compuestos. En el presente caso, las reivindicaciones carecen de soporte, y la solicitud carece de divulgación, de modo que es imposible una búsqueda significativa con respecto a la totalidad del ámbito reivindicado. Independientemente del razonamiento anterior, las reivindicaciones carecen también de claridad (Artículo 6 PCT). Se hace un intento por definir los compuestos por referencia a su perfil farmacológico. Una vez más, esta falta de claridad en el presente caso es tal que hace imposible una búsqueda significativa sobre la totalidad del ámbito reivindicado.

(b) Más aún, las presentes reivindicaciones 1-6 se refieren a compuestos que, en realidad, no están bien definidos. Se considera que el uso de la definición "o su profármaco" en el presente contexto lleva a una falta de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT. La falta de claridad es tal que hace imposible una búsqueda completa significativa.

(c) Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones, que parecen ser claras, sustentadas y divulgadas, a saber, aquellas partes que se refieren a los inhibidores de IBAT, mencionados específicamente en la reivindicación 7, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento o profilaxis del estreñimiento, con debida consideración a la idea general que subyace a la solicitud.

No se llevará a cabo un Examen Preliminar Internacional con respecto al asunto que no está cubierto por el informe de búsqueda (Regla 86.1 (e) PCT) (véase también Punto V.i).

7/24

Ref. Punto V

Declaración motivada con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

V.I. (a) La presente declaración expresada en cuanto a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial se refiere únicamente a la materia para la cual se ha redactado un Informe de Búsqueda Internacional (es decir, únicamente para los inhibidores de IBAT, específicamente mencionados en la reivindicación 7, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento o profilaxis del estreñimiento, con debida consideración a la idea general que subyace a la solicitud).

(b) Las reivindicaciones 1 y 4-7 comprenden composiciones o sustancias en un método de tratamiento del cuerpo humano/animal. Para la evaluación de las reivindicaciones 1 y 4-7 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados Signatarios del PCT. La patentabilidad puede ser también dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La Organización Europea de Patentes (EPO), por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el asunto de reivindicaciones al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

V.ii. En esta comunicación se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 : US 2002/142054 A1 (FISCHER MILTON H ET AL) 3 de octubre de 2002 (2002-10-03)
- D2: GB 2282 888 A (OCHI SHIGEO ; KIBUN SHOKUHIN KABUSHIKIKAISHA (JP)) 7 de julio de 1993 (1993-07-07)
- D3 : WO 03/022288 A (ASTRAZENECA UK LTD ; ASTRAZENECA AB (SE); BLOMBERG DAVID (SE); LEMUREL) 20 de marzo de 2003 (2003-03-20)
- D4: SCHILLER L R: "Review article: The therapy of constipation" ALIMENTARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 2001 UNITED KINGDOM, vol. 15, no. 6, 2001, páginas 749-763, XP001193738 ISSN: 0269-2813

75

V.III. Artículo 33(2) PCT.

La presente solicitud no satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT, porque el asunto de las reivindicaciones 1-4 no es nuevo en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

(a) A este respecto, se llama la atención al hecho de que el ámbito de la reivindicación 2, para la cual se busca protección, tal como está formulada, se considera un denominado "primer uso médico". Las reivindicaciones redactadas de esta manera sólo son permisibles, si previamente no se ha divulgado ningún otro uso médico. En consecuencia, cualquier documento que divulgue un uso médico de una composición que comprenda un inhibidor de IBAT anulará la novedad del asunto de la reivindicación 2.

(b) Documento D1 divulga composiciones, formadoras de gel, de cáscaras de semilla de plántago, que pueden utilizarse para el tratamiento del estreñimiento u otras anomalías intestinales o para bajar los niveles de colesterol en el suero en un paciente (página 2, párrafo [0024]). Las cáscaras de semilla de plántago impiden la re-absorción de ácidos biliares en la sangre, lo que efectivamente reduce los niveles de colesterol en la sangre (página 5-6, párrafo [0059]; página 6, párrafo [0063]). Aunque el efecto promotor de la eliminación de heces de la composición se atribuye a un mayor contenido de humedad y a características escumosas de las heces (página 2, párrafo [0026]), los compuestos de D1 poseen inherentemente un efecto inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares. Por lo tanto, encajan en la definición de un inhibidor de IBAT o un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares (BARI). Por consiguiente, el asunto de las presentes reivindicaciones 1-4 no es novedoso a la luz de D1.

(c) Documento D2 divulga un inhibidor de la absorción de productos digeridos y descompuestos de alimentos y bebidas, que comprende un líquido acuoso ácido con contenido de poliacrilato de sodio. La composición previene, *entre otros*, la obesidad y el estreñimiento (página 1, renglones 5-13; página 4, renglón 18 - página 5, renglón 5; reivindicación 1). La composición alivia el estreñimiento y descarga ácido biliar del organismo. Debido a la inhibición de la absorción del ácido biliar en el yeyuno, se promueve el metabolismo de grasas en el cuerpo (página 16, renglones 4-26). Aunque el vínculo entre la inhibición de la absorción de ácido biliar y el tratamiento del estreñimiento no se divulga explícitamente, la composición de D2 posee inherentemente un efecto inhibidor de reabsorción de ácidos biliares. Encaja por lo tanto en la definición de un inhibidor de IBAT o un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares (BARI). Por consiguiente, el asunto de las presentes reivindicaciones 1-4 no es novedoso a la luz de D2.

(d) Documento D3 divulga composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente reivindicación 7 (página 1, renglones 3-11; página 2, renglones 19-26; ejemplos 5-7, 9, 11, 14, 15, 28-30, 33). Los compuestos son IBATs, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperlipidémicas. En vista del Punto V.III(a), el asunto de la presente reivindicación 2 no es novedoso a la luz de D3.

Handwritten signature and number 76

V.iv Artículo 33(3) PCT.

La presente solicitud satisface los criterios del Artículo 33(1) PCT, porque el asunto de la reivindicación 7 involucra una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

(a) El asunto de la presente reivindicación 7 puede parecer obvio a la luz de la combinación de D4 y D3 por las siguientes razones:

(1) Documento D4 divulga que el ácido biliar es un laxante estimulante usado para la terapia del estreñimiento (Tabla 2). Se menciona que si se administra suficiente ácido biliar, la capacidad de absorción normal en el ileon puede ser superada y suficiente ácido biliar puede llegar al colon para estimular la secreción (página 755, columna izquierda, párrafo 1).

El asunto de la presente reivindicación 7 difiere de esto en que compuestos alternativos, a saber IBATs de benzotiadiazepina, se usan en lugar de ácido biliar, para suministrar suficiente ácido biliar en el colon para estimular la secreción.

El problema a resolverse por la presente solicitud puede considerarse por lo tanto como la provisión de medios alternativos para suministrar suficiente ácido biliar en el colon para estimular la secreción en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento.

Documento D3 divulga que los compuestos de la presente reivindicación 7 son IBATs, que son útiles para el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas (véase Punto V.III(d)). En la página 39, renglones 19-27, se menciona que pueden causar exceso de ácidos biliares en el colon, debido a la inhibición del sistema de transporte de ácido biliar en el ileon. Se menciona asimismo que un exceso de ácidos biliares en el contenido visceral puede provocar diarrea [en pacientes que no sufren de estreñimiento].

Por consiguiente, es obvio para la persona experta en el arte saber de D4 que una mayor concentración de ácidos biliares en el colon estimula la secreción en el tratamiento del estreñimiento, y de D3 que los inhibidores de IBAT de benzotiadiazepina pueden causar un exceso de ácidos biliares en el colon, para por lo menos intentar usar los inhibidores de IBAT de benzotiadiazepina de D3 para la prevención o tratamiento del estreñimiento con una expectativa razonable de éxito.

(2) No obstante, en la presente solicitud, se demuestra que varias de las benzotiadiazepinas de la presente reivindicación 7 pueden revertir el estreñimiento en el modelo de perros estreñidos de Buenos (descripción, página 27, renglón 1 - página 28, renglón 9).

Incluso si este hallazgo no era sorprendente a la luz de las enseñanzas combinadas de D4 y D3, el solicitante declara que los inhibidores de IBAT de la presente solicitud poseen una ventaja sobre el ácido biliar mismo, a saber, los presentes inhibidores de IBAT tienen efectos colaterales reducidos, tales como absorción disminuida de nutrientes, sobre el ácido biliar mismo (página 3, renglones 15-21). Este hallazgo era inesperado a la luz del arte previo. Por lo tanto, el asunto de la presente reivindicación 7 involucra una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

(b) Las reivindicaciones dependientes 5-6 no contienen características que, en combinación con características de cualquier reivindicación a las cuales se refieren, satisfagan los requerimientos del PCT con respecto a la novedad y/o actividad inventiva (Artículo 33(2) and (3) PCT). No obstante, en combinación con la reivindicación 7, el asunto de las reivindicaciones 5-6 satisfarían los requerimientos del PCT con respecto a la novedad y/o actividad inventiva (Artículo 33(2) and (3) PCT).

X 78

PCT REQUEST

Duplicate of Original

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-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
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	101024-1 WO
I	Title of Invention	THERAPEUTIC TREATMENT
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW 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 BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG 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 NA 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 SE-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

Duplicate of Original

79
8

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 P O Box 272 Mereside Macclesfield Cheshire SK10 4GR United Kingdom	
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	05 April 2003 (05.04.2003)	
VI-1-2	Number	0307918.3	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	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	-	

80
\$3

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
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	
------	--	--

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/ _____

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 101024-1 WO	
International application No. PCT/GB2004/001398	International filing date (day/month/year) 01 April 2004 (01.04.2004)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 05 April 2003 (05.04.2003)	
Title of invention THERAPEUTIC TREATMENT			
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 Södertälje Sweden		Telephone No. + 46 8 553 260 00	
		Facsimile No. + 46 8 553 288 20	
		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.) ABRAHAMSSON, Hasse, Roland Sahlgrenska University Hospital Department of Internal Medicine SE-413 45 Göteborg Sweden			
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

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.)*GILLBERG, Per-Goran
AstraZeneca R&D Molndal
SE-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.)Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

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
----------	--------------

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

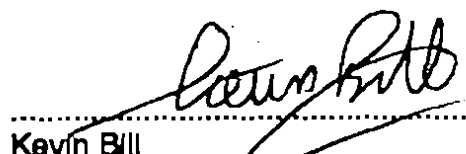
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|--|
| 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).

Date: 21-October-2004



Kevin Bill
Global Intellectual Property, 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:

12.11.2007
\$83

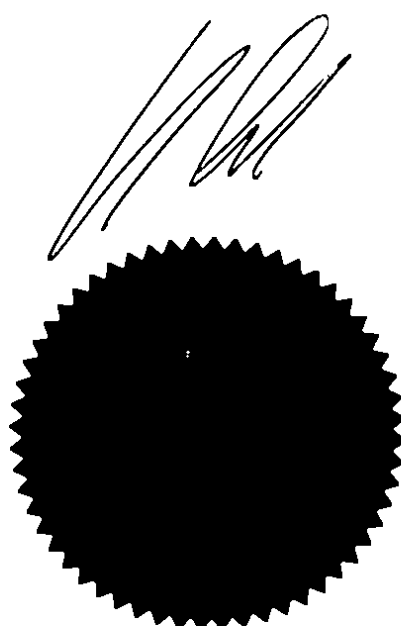
I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 6th day of September
Two Thousand and Five

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

84

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 **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bore the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 07 September 2005

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 **G799406**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Cooper**



Jen

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT.

TRASPASO

The undersigned,

abajo firmado

ABRAHAMSSON, Hasse, Roland
Domiciled in
Sahlgrenska University Hospital, Department of Internal
Medicine, SE-413 45, Gothenborg, Sweden

domiciliado en

AND

y

GILLBERG, Per-Goran
domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

USE OF AN IBAT INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PROPHYLAXIS OF CONSTIPATION

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

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.

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.


ABRAHAMSSON, Hasse, Roland


GILLBERG, Per-Goran

8686

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB**
firmado por los cedentes y el cesionario.

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey,
debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta son
genuinas.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Egham, este 8 de septiembre de dos mil cinco.

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

87

APOSTILLA

(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

Este documento público

2. ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el **15 de septiembre de 2005**
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones
Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **G799406**
9. Sello/Timbre 10. Firma: **J. Cooper**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

488

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Bodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or 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 enseñas, 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.

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 vegetables 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.

A este efecto, lo(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 desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando al descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

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 pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer; y 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.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, 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.

domicillado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

made and signed in Macclesfield, Cheshire,

hoy de de 200

England 18th day of July 2003

Firma

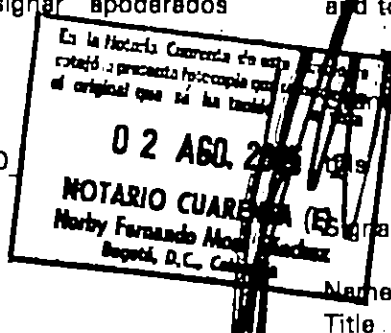
(Signature)

Nombre

Name KEVIN BILL

Cargo

Title Director, IP Services



120316

289

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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 of
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

ATRAZENECA 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.

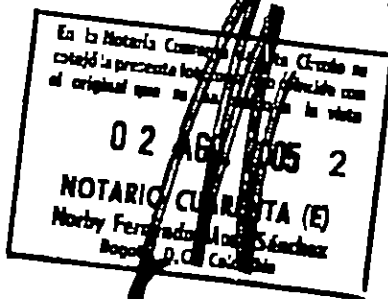
The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

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



Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

Hoy de de , comparació(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.

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.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

90

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

5. at London/L Londres

6. the/le 17 February 2004

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

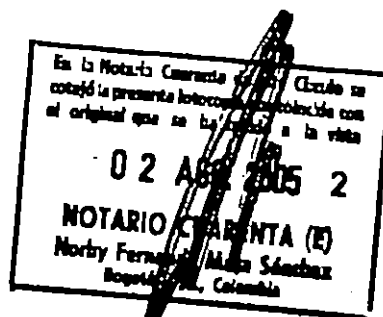
9. Stamp:
timbre:

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.



9791

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 #16-58, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN:

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

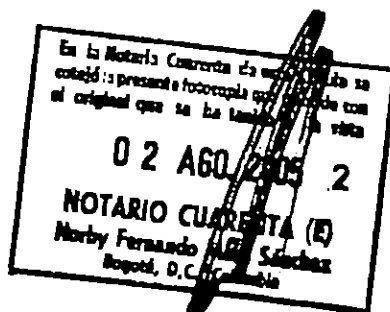
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

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.





GAVIRI A

92

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro													
Clase de oficina:		Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9995				
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o 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)					Sexo (en Letras)								
C.C. No. 170322 DE BOGOTA					MASCULINO								
Datos de la defunción													
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.													
Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción							
Año	2	0	0	4	Me	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375
Presunción de muerte													
Juzgado que profiere la sentencia					Fecha de la sentencia								
-					-								
Documento presentado					Nombre y cargo del funcionario								
Autorización judicial ☐ Certificado Médico ☒					ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 29982662								
Datos del denunciante													
Apellidos y nombres completos													
EDGAR DAVID REGINO II.													
Documento de identificación (Clase y número)					Firma								
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA													
Primer testigo													
Apellidos y nombres completos													
-													
Documento de identificación (Clase y número)					Firma								
-					-								
Segundo testigo													
Apellidos y nombres completos													
-													
Documento de identificación (Clase y número)					Firma								
-					-								
Fecha de inscripción				Nombre y firma del registrante que asiente									
Año	2	0	0	4	Me	1	0	Día	0	2	BLANCA RESTREPO		
PADRES: ALFONSO CASTRO										ESPACIO PARA NOTAS			
MERCEDES DUQUE													

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

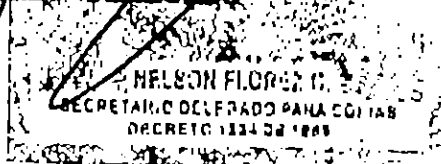
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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 indicativa número: **556224**
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: **05 NOV. 2004**

SECRETARIO DELEGADO



93

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.	(/)	()
- 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:

Fecha: 25/oct-05

94

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 96

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	05 108676
	Solicitud internacional	GB2004/001396
	Fecha inicio fase nacional	08/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	156
	Folios	1

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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 MAR. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall