



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-3028

21 EXPEDIENTE No. _____

54 TITULO DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRIDILETANOL (FENILETIL) AMINAS COMO INHIBIDORES
DE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL, PROCESOS PARA SU PREPARACION, Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C

71 SOLICITANTE Lek Pharmaceuticals d.d.

DOMICILIO Ljubljana, Slovenia

74 APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D.C., _____

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83003020 00000000 Folios: 70
Fecha (MM): 2005-01-17 16:24:27
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Lek Pharmaceuticals d.d.**

Dirección: **Verovškova 57, 1526 Ljubljana,**
Slovenia.

Nacionalidad o Domicilio: **Ljubljana, Slovenia.**

Lugar de Constitución : **Slovenia.**

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**

Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**

E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número **39.779.452 T.P.68.228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/SI2003/000021**

Fecha **9 de julio de 2003**

Publicación Internacional No. **WO.2004/007456 A1**

Fecha **22 de enero de 2004**

6 **TÍTULO (54)** **DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRIDILETANOL(FENILETIL)AMINAS COMO INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL. PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN. Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.**

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 213/30

A61K 31/44

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SLOVENIA

SL VENIA

(32) Fecha

17 de julio de 2002

28 de noviembre de 2002

(31) Número de Solicitud

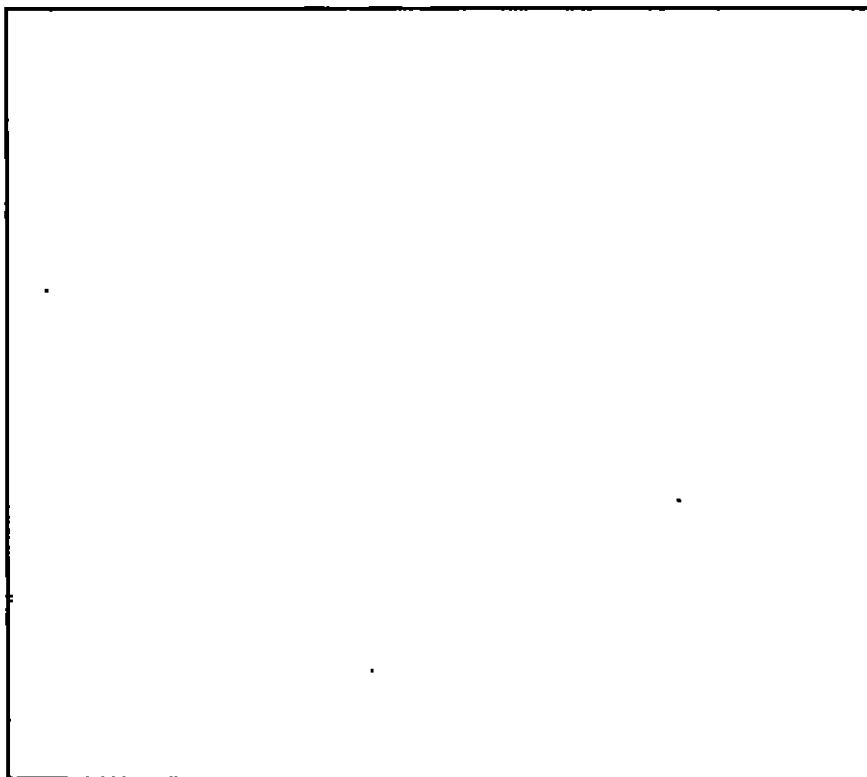
P-200200177

P-200200287

9 **Comprobante de pago No.** **05 - 490**

Fecha **4 de enero de 2005**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2774/PCT

2

2774

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 490
FECHA : ENERO 4 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiracion : 05003028 00000000 Folios: 78
Fecha (UND): 2005-01-17 16:24:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848553	03/01/2005	9,441,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES****1.)****RODE, Breda****(Groharjeva 12, 1241 Kamnik, Slovenia);****2.)****ROZMAN, Damjana****(Pot v Cezelj 16, 1231 Ljubljana, Slovenia);****● 3.)****FON TACER, Klementina****(Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenia);****4.)****KOCJAN, Darko****(Maroltova 3, 1000 Ljubljana, Slovenia).**

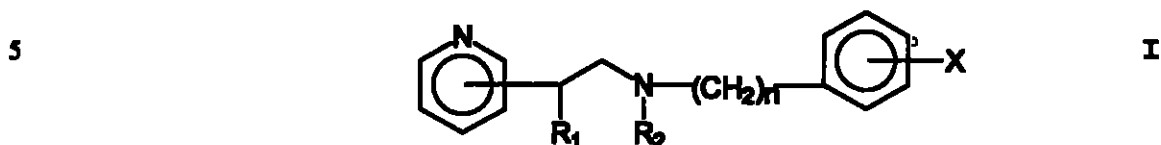
Solicito expresamente a nombre de Lek Pharmaceuticals d.d., sociedad constituida de conformidad con las leyes de Slovenia, domiciliada en Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRIDILETANOL(FENILETIL)AMINAS COMO INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"**.

Clase: C07D 213/30


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

B
5RESUMEN

Se describen los derivados novedosos de piridil-etanol-(feniletil)-aminas de la fórmula I:



en donde:

n es un entero de 1 a 4,

R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o
10 un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado,

X es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, 3,4-di-Cl-2,4-di-Cl ó un
15 grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

los enantiómeros, diaestereoisómeros, o racematos de los mismos, o las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, que son los ligandos de los receptores sigma para inhibir la biosíntesis de colesterol, y
20 por lo tanto, son apropiados para el tratamiento de hipercolesterolemia a hiperlipemia en seres humanos.

Se observó la mayor disminución de colesterol mediante el 1-(3-piridil)2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil-N-propilamino)-etanol en la forma de la sal de dibromhidrato
25 (firma BK-35.2HBr).

DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRIDILETANOL(FENILETIL)AMINAS COMO INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

5 **Campo de la Invención**

La presente invención pertenece al área de las sustancias activas a partir del grupo de compuestos heterocíclicos, y a la industria farmacéutica, y se refiere a los derivados novedosos de piridiletanol-(feniletil)-amina, a
10 los procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso para inhibir la biosíntesis de colesterol. Los derivados novedosos de piridiletanol-(feniletil)-amina de acuerdo con la invención, son los receptores de los ligandos sigma, los inhibidores de
15 la biosíntesis de colesterol al nivel de la $\Delta^7,8$ -isomerasa de esterol, y son adecuados para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia en los seres humanos.

Problema Técnico

Existe una necesidad constante de nuevas sustancias
20 activas que inhiban la biosíntesis de colesterol, de agentes anti-hipercolesterolémicos y anti-hiperlipémicos efectivos que proporcionen una acción más dirigida en la terapia y con menos efectos secundarios en comparación con las sustancias activas conocidas en la técnica anterior.

Técnica Anterior

Debido a que el alto nivel de colesterol en sangre es un factor de riesgo reconocido en la presentación de aterosclerosis, numerosas investigaciones han tenido como
5 objetivo buscar un fármaco que provoque niveles reducidos de colesterol en sangre en los mamíferos, y, por lo tanto, sería altamente efectivo en el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia. Se ha establecido que uno de los modos de tratamiento es la reducción de la biosíntesis de colesterol
10 mediante inhibidores de la biosíntesis de colesterol.

Se conocen varios inhibidores de la biosíntesis de colesterol al nivel de la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-reductasa (HMG-CoA-reductasa), como se da a conocer, por ejemplo, en la Patente de los Estados
15 Unidos No. 4,231,938 (lovastatina), en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4,444,784 (simvastatina), en la Patente de los Estados Unidos No. 4,346,227 (pravastatina-sodio), o en la Patente de los Estados Unidos No. 5,273,995 (atorvastatina), que ya se utilizan en la
20 terapia y son las preparaciones comerciales conocidas Mevacor®, Sinvacor®, Lipitor®. Estos inhibidores de HMG-CoA-reductasa, también conocidos por el nombre común de estatina, reducen de una manera significativa los niveles de colesterol en sangre.

25 Los derivados de piridin-etanolamina que son útiles

en el tratamiento de obesidad y/o diabetes, en especial en los individuos adultos obesos, se conocen de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4,800,206.

Se sabe que los ligandos sigma se enlazan con los
5 receptores Sigma que son homólogos estructurales de la $\Delta^7,8$ -isomerasa de esterol (F. F. Moebius y colaboradores, *Brit. J. Pharmacol.* (1997), 121, 1-6), y pertenecen a las últimas porciones de la biosíntesis de colesterol. Sin embargo, no existen sustancias activas o fármacos conocidos en la
10 medicina actual que inhiban la biosíntesis de colesterol al nivel de la $\Delta^7,8$ -isomerasa de esterol.

Descripción de la Solución del Problema, Incluyendo Ejemplos

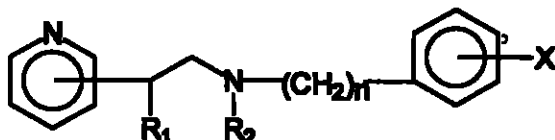
El objetivo de la presente invención es encontrar
15 nuevas sustancias activas que disminuyan de una manera significativa el nivel de colesterol en sangre en los mamíferos, mediante la inhibición de la biosíntesis de colesterol en las últimas porciones de su senda de biosíntesis, es decir, al nivel de la $\Delta^7,8$ -isomerasa de
20 esterol, que por lo tanto, tengan una acción inhibidora más selectiva que la acción de las estatinas conocidas que inhiben la HMG-CoA-reductasa en la primera porción de la senda de biosíntesis de colesterol.

El uso de los compuestos novedosos de esta
25 invención permitiría tener una acción terapéutica más

dirigida con menos efectos secundarios en comparación con las sustancias activas ya aprobadas en la terapia.

Este problema ha sido resuelto por la presente invención, que se refiere a novedosos derivados de piridiletanol-(feniletil)-amina, a los procesos para su
5 preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, y al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia.

10 Las nuevas piridiletanol-(feniletil)-aminas de esta invención son compuestos de la fórmula general I:



I

15 en donde:

n es un entero de 1 a 4,

R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

20 R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado,

X es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, 3,4-di-Cl-2,4-di-Cl ó un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

25 así como las sales de adición de ácido

fisiológicamente aceptables de los mismos.

El término "grupo alquilo inferior" denota un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada con 1 a 6, de preferencia 1 a 4 átomos de carbono (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tal como un grupo metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, e isobutilo. El término "grupo alcóxido inferior" denota un grupo alcóxido con 1 a 6, de preferencia con 1 a 4 átomos de carbono (alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono), tal como un grupo metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, butóxido, e isobutóxido.

Los compuestos de la fórmula I forman sales con ácidos, y estas sales también son parte de la invención. Los ejemplos de estas son las sales con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencensulfónico, y otros.

Los nuevos compuestos de esta invención contienen cuando menos un átomo de carbono asimétrico, y, por consiguiente, pueden existir como enantiómeros ópticamente activos, como diaestereómeros, o como racematos.

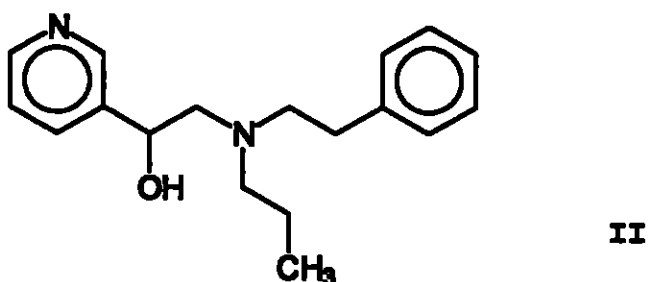
Los compuestos de la fórmula I en donde $n = 2$, y en donde R_1 es hidroxilo, R_2 es un grupo metilo ó propilo normal, y X es un átomo de hidrógeno o dos átomos de cloro en las

posiciones 3 y 4 del núcleo de fenilo, son los derivados
novedosos de piridiletanol-(feniletil)-amina, y son los
compuestos preferidos de acuerdo con la invención.

De los compuestos mencionados anteriormente, los
compuestos preferidos son:

1-(3-piridil)-2-(N-(2-feniletil)-N-propilamino)etanol y una
sal de dibromhidrato de la fórmula II del mismo (firma BK-31
en las descripciones y en las figuras):

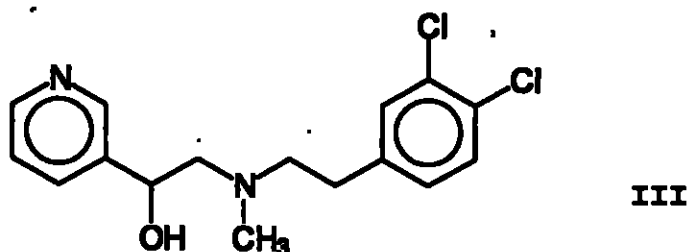
10



15

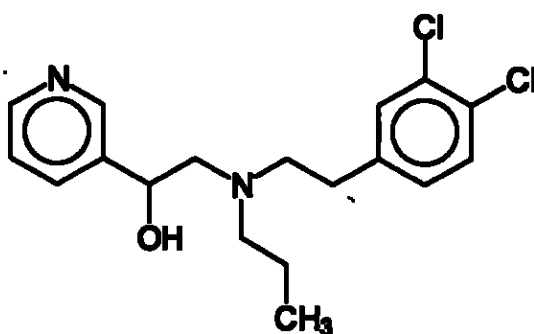
1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-metilamino)-
etanol y una sal de dibromhidrato de la fórmula III del mismo
(firma BK-33 en las descripciones y en las figuras):

20



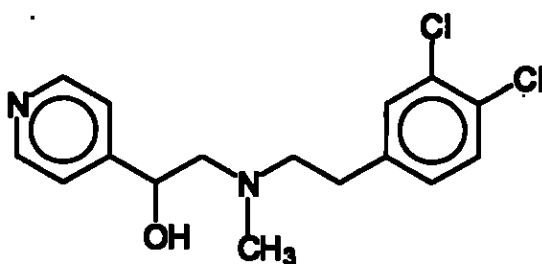
25

1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino)-
etanol y una sal de dibromhidrato de la fórmula IV del mismo
(firma BK-35 en las descripciones y en las figuras):



IV

y 1-(4-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-metil-amino)-etanol y una sal de dibromhidrato de la fórmula V del mismo (firma BK-38 en las descripciones y en las figuras):



V

De los compuestos anteriormente mencionados de esta invención, el compuesto especialmente preferido es 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino)etanol y una sal de dibromhidrato (BK-35.2HBr) del mismo como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, y por lo tanto, es apropiado para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia.

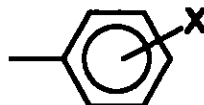
Los compuestos de esta invención se pueden preparar de dos maneras diferentes que se muestran en el siguiente esquema como variante (a) y variante (b):

Variante (a):

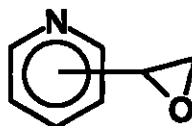
Alquilar aminas secundarias de la fórmula VI:



5 en donde R_2 es como se define anteriormente, y Z es un grupo:



en donde X es como se define anteriormente,
con piridiloxirano-(óxido de piridil-etileno) de la
10 fórmula VII:



VII

15 a la piridiletanol-(feniletíl)-amina del título deseadas de la fórmula I, y si se desea, convertirlas en las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de las mismas.

Las aminas secundarias de la fórmula VI se pueden preparar mediante la alquilación de las aminas primarias de
20 la fórmula XII:



con yoduros de alquilo de la fórmula XIII:



de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en donde los sustituyentes R_2 y Z son como se definen anteriormente.

Las aminas primarias de la fórmula XII y los yoduros de alquilo de la fórmula XIII son productos químicos conocidos y comercialmente disponibles.

El piridiloxirano-2, 3-, ó 4-sustituido de la fórmula VII, en el proceso de alquilar las aminas secundarias de la fórmula VI, se prepara *in situ* mediante transformación en el bromhidrato de bromo-acetilpirina 2-, 3-, ó 4-sustituida con hidruros de metales en complejos, tales como borohidruro de sodio en un solvente inerte, tal como alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol, aproximadamente a la temperatura ambiente.

El bromhidrato de bromo-acetilpiridina 2-, 3-, ó 4-sustituida se prepara mediante transformación de la acetilpiridina 2-, 3-, ó 4-sustituida original, que es un producto químico conocido y comercialmente disponible para la bromación con bromo y ácido bromhídrico.

El paso de alquilación de las aminas secundarias de la fórmula VI con piridiloxirano de la fórmula VII, se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, en un solvente inerte tal como alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol. Las piridiletanol-(feniletil)-aminas crudas de la fórmula I formadas se aíslan y se

16
 15

purifican mediante procedimientos comunes conocidos en la técnica, de preferencia mediante cromatografía en columna.

Variante (b):

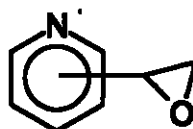
Alquilar las aminas primarias de la fórmula VIII:

5



en donde R_2 es como se define anteriormente,
con piridiloxirano de la fórmula VII:

10

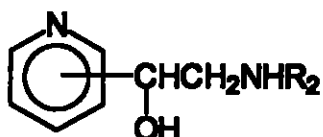


VII

hasta los compuestos intermediarios de la fórmula

IX:

15



IX

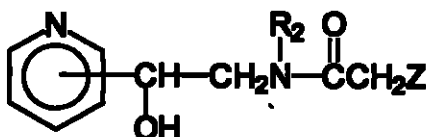
en donde R_2 es como se define anteriormente,
y condensar con los derivados del ácido
fenilacético de la fórmula X:



20

en donde Z es como se define anteriormente,
hasta los nuevos compuestos intermediarios de la
fórmula XI:

25



XI

en donde los sustituyentes R_2 y Z son como se definen anteriormente,

y reducirlos hasta las piridiletanol-(feniletil)-aminas del título deseadas de la fórmula I, y si se desea, 5 convertirlas en las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de las mismas.

Las aminas alifáticas primarias de la fórmula VIII, tales como metilamina o n-propilamina, son productos químicos 10 conocidos y comercialmente disponibles que se alquilan con piridiloxirano de la fórmula VII en un solvente inerte, tal como alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol, hasta los compuestos intermediarios de la fórmula IX. Estos compuestos intermediarios se condensan con los derivados del 15 ácido fenilacético de la fórmula X, en donde el sustituyente Z es como se define anteriormente, en un solvente inerte y aproximadamente a la temperatura ambiente. Se pueden utilizar los agentes de condensación conocidos en la técnica, como un agente de condensación, tales como diciclohexilcarbodi-imida 20 (DCC), como un solvente inerte, por ejemplo, cloruro de metileno (diclorometano).

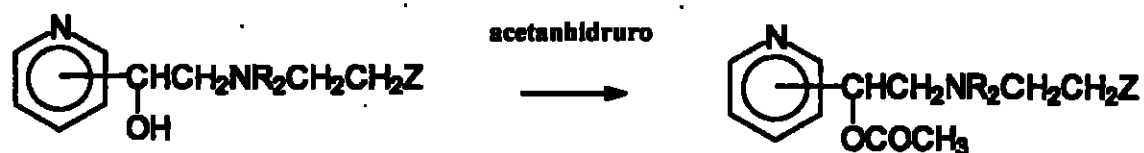
En el paso final de la síntesis, un grupo carbonilo en los compuestos intermediarios XI novedosos, se reduce hasta un grupo alcohol. La reacción se lleva a cabo con 25 agentes reductores convencionales, de preferencia con

18
17

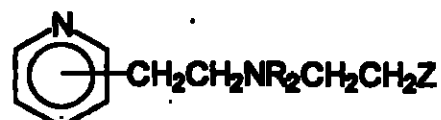
aquéllos adecuados para la reducción del grupo carbonilo hasta el grupo $-R_2HN-CO-$. Es especialmente adecuado un hidruro de metal complejo, tal como $LiAlH_4$ en un solvente inerte, de preferencia en éter, tal como tetrahidrofurano (THF), dietil-éter, dioxano, y similares. Las piridiletanol-
5 (feniletil)-aminas del título deseadas de la fórmula I formadas se aíslan y se purifican de una manera convencional, de preferencia mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, y luego, si se desea, se convierten en las sales de
10 adición de ácido fisiológicamente aceptables de las mismas.

Los procesos para la preparación de los derivados novedosos de piridiletanol-(feniletil)-amina de la fórmula I de acuerdo con las variantes (a) y (b) se muestran en la
15 Figura 5.

La síntesis de los derivados novedosos de piridiletanol-(feniletil)-aminas de la fórmula I, en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, se puede llevar a cabo de tal manera que los compuestos novedosos de la fórmula I de
20 acuerdo con la invención, en donde R_1 es un grupo hidroxilo, se acetilen primero de una manera convencional, por ejemplo, con acetanhidruro, y luego el compuesto O-acetilo formado se hidrogena catalíticamente mediante métodos comunes, tales como, con paladio sobre un portador, por ejemplo, sulfato de
25 bario, de acuerdo con la siguiente variante c):



5



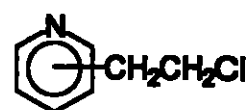
10

Mediante la otra variante, se pueden preparar los derivaos novedosos de piridiletanol-(feniletil)-amina de la fórmula I, en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, de acuerdo con la siguiente variante d):

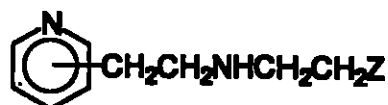
15



20



25



El ácido piridil-acético 2-, 3-, ó 4-sustituido original se esterifica de una manera convencional conocida en la técnica anterior, por ejemplo, mediante su transformación en el etil-éster de ácido piridilacético del mismo, que luego se reduce con reductores convencionales, de preferencia con aquéllos para la reducción del grupo éster hasta un grupo alcohol. Es particularmente adecuado un hidruro de metal en complejo, tal como hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) en un solvente inerte, de preferencia en éter, tal como dietil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, y similares. Mediante este procedimiento, el piridil-etanol 2-, 3-, ó 4-sustituido producido se transforma en cloruro de piridil-etileno 2-, 3-, ó 4-sustituido con agentes clorantes comunes, tales como cloruro de tionilo en un solvente inerte, tal como cloroformo. El cloruro de piridil-etileno sustituido producido se utiliza para alquilar las aminas primarias de la fórmula VI con el fin de producir los derivados del título de piridiletanol-(feniletil)-aminas de la fórmula I, en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno.

De conformidad con la meta de la invención, se evaluó el efecto de los derivados novedosos de piridiletanol-(feniletil)-amina como ligandos de receptores sigma sobre la inhibición de la biosíntesis de colesterol. Se empleó un método ex vivo de la marcación metabólica de los hepatocitos humanos inmortales. Se agregó el precursor temprano

radioactivamente marcado de acetato de colesterol [^3H] a las células con o sin la adición de ligandos sigma. Se llevaron a cabo dos experimentos independientes de la marcación metabólica y el análisis de esterol. Los resultados de ambos análisis son reproducibles y muestran que las sustancias probadas disminuyen de una manera significativa la síntesis del colesterol.

De los ligandos novedosos de receptores sigma de esta invención, el más alto potencial para inhibir la biosíntesis de biosíntesis de colesterol es exhibido por la sustancia de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino)etanol, en la forma de una sal de dibromhidrato (firma BK35.2HBr).

Recientemente, se ha establecido que los ligandos sigma se enlazan a los receptores sigma que son homólogos estructurales de la $\Delta^8,7$ -isomerasa de esterol, debido a que pertenecen a la misma familia genética. La $\Delta^8,7$ -isomerasa de esterol contribuye a la porción tardía de la biosíntesis de colesterol, como es evidente en la Figura 1. La Figura 1 muestra que los sustratos más comúnmente utilizados son Δ^8 -colesterol y zimosterol que difieren en la saturación de la cadena lateral en la posición $\Delta^{24,25}$. La Figura 2 representa la biosíntesis de colesterol con los sitios de acción de los inhibidores de la biosíntesis de colesterol marcados.

El efecto de las piridiletanol-(feniletíl)-aminas

novedosas como ligandos sigma de acuerdo con la invención, es más selectivo que el efecto de las cistatinas utilizadas en la terapia, tales como lovastatina o pravastatina, que inhiben la HMG-CoA-reductasa que pertenece a la primera
5 porción de la biosíntesis de colesterol.

Con las piridiletanol-(feniletil)-aminas novedosas de esta invención, se proporciona una acción más selectiva con menos efectos secundarios, debido a la inhibición de la biosíntesis de colesterol en los últimos pasos de la senda de
10 biosíntesis. En consecuencia, estas sustancias son particularmente útiles para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia. Estos efectos de las piridiletanol-(feniletil)-aminas novedosas fueron verdaderamente inesperados, debido a que la práctica médica y
15 la terapia carecen de sustancias que reduzcan el nivel de colesterol dirigiendo las enzimas en los últimos pasos de la biosíntesis de colesterol.

La aplicación de las piridiletanol-(feniletil)-aminas novedosas de la fórmula I de esta invención disminuyen
20 notoriamente los niveles de colesterol en sangre patológicamente incrementados en los pacientes tratados. La dosificación y la frecuencia de aplicación dependen de las características de un fármaco individual, de su biodisponibilidad y sus características farmacocinéticas, y
25 de la condición del paciente.

23
22

Las preparaciones farmacéuticas contienen la sustancia activa junto con el soporte orgánico o inorgánico fisiológicamente compatible, tal como agua, lactosa, almidón y sus derivados, estearato de magnesio, talco, aceites de plantas, y similares. Las preparaciones farmacéuticas de preferencia se administran oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, soluciones, jarabes, suspensiones, elixires, y similares. La administración también se puede llevar a cabo parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones, suspensiones, o emulsiones estériles. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden incluir ingredientes tales como conservadores, estabilizantes, emulsionantes, sustancias reguladoras del pH, y otros aditivos.

La presente invención se ilustra, pero de ninguna manera está limitada, mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

1-(3-piridil)-2-(N-(2-feniletíl)-N-propilamino)etanol (BK31)

Preparación de los compuestos de partida:

N-propil-(α -feniletíl)amina

1.2 mililitros (9.5 milimoles) de feniletilamina, 0.93 (9.5 milimoles) de yoduro de propilo normal, 5 mililitros de trietil-amina, y 5 mililitros de THF (tetrahidrofurano), se colocaron en un matraz, y la mezcla de

reacción se calentó a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción durante 3.5 horas, y luego se enfrió. Se filtró la sal formada, se evaporó la solución, y se purificó el compuesto deseado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:3$). Esto produce 0.62 gramos (40 por ciento) de la N-propil-(α -feniletil)amina en la forma de un aceite (peso molecular: 163.264, fórmula: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}$).

Bromhidrato de 3-bromoacetilpiridina

A 10 gramos (82.5 milimoles) de 3-acetilpiridina, se les agregaron 30 mililitros de ácido bromhídrico al 48 por ciento. La mezcla de reacción se calentó a 70°C , y se agregaron por goteo 4.2 mililitros de bromo con agitación. Después de terminarse la adición de bromo, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 15 minutos a la misma temperatura, y se enfrió sobre hielo. Se filtró el compuesto cristalino formado, y se lavó completamente con acetona. Esto produce 21 gramos (90 por ciento) del bromhidrato de 3-bromoacetil-piridina, punto de fusión de $195-200^\circ\text{C}$.

Preparación del 1-(3-piridil)-2-(N-(2-feniletil)-N-propil-amino)etanol del título:

A 1.01 gramos (3.6 milimoles) de bromhidrato de 3-bromoacetilpiridina, se les agregaron 20 mililitros de etanol absoluto y 0.5 gramos (13.2 milimoles) de borohidruro de

sodio. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas, se filtró, y al filtrado que contenía 3-piridiloxirano se le agregaron 0.96 gramos (5.9 milimoles) de N-propil-(α -fenil-etil)-amina. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción durante 4 horas, y se evaporó hasta obtener un residuo seco, y a éste se le agregaron 20 mililitros de cloroformo. Se filtró la porción sólida, se evaporó el filtrado, y se purificó el residuo de aceite formado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: CHCl₃:CH₃OH = 10:3). Esto produce 0.56 gramos (55 por ciento) del compuesto del título en la forma de la base oleosa.

Se disolvieron 0.56 gramos (2 milimoles) de una base oleosa purificada de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-fenil-etil)-N-propilamino)etanol en 5 mililitros de acetona. La solución resultante se enfrió sobre hielo, y con agitación, se agregaron 2.5 mililitros de una solución etanólica de ácido bromhídrico (0.35 gramos (4.3 milimoles de HBr)). Al precipitado formado se le agregaron 3 mililitros de dietil-éter. Después de agitar durante 2 horas sobre hielo, se filtró el producto cristalino, y se lavó con dietil-éter. Esto produce 0.7 gramos (80 por ciento) del dibromhidrato de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-feniletil)-N-propilamino)etanol, punto de fusión 113-120°C (peso molecular: 446.238, fórmula: C₁₈H₂₄N₂O.2HBr).

26
25

Espectro de ^1H -RMN, D_2O , ppm de acuerdo con DSS (0ppm): 8.89, 8.80 (2H), 8.65, 8.57 (1H), 8.10 (1H), 7.38 (5H), 5.47 (1H), 3.7-3.1 (8H), 1.80 (2H), 0.97 (3H).

El espectro IR (infra-rojo) (disco de KBr) se muestra en la Figura 6.

EJEMPLO 2

1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-metil-amino)-etanol (BK33)

Preparación de 1-(3-piridil)-2-metilaminoetanol

10 A 1.01 gramos (3.6 milimoles) de bromhidrato de 3-bromo-acetil-piridina, preparado como se describe en el Ejemplo 1, se les agregaron 20 mililitros de etanol absoluto y 0.5 gramos (13.2 milimoles) de borohidruro de sodio; la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas, y se
15 filtró. Al filtrado que contenía 3-piridiloxirano se le agregaron 1.3 mililitros de una solución etanólica al 33 por ciento de metilamina, y se calentó a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción durante 5 horas. Luego la mezcla de reacción se evaporó hasta obtener un residuo seco,
20 y a éste se le agregaron 20 mililitros de cloroformo. Se filtró la porción sólida, se evaporó el filtrado, y se purificó el residuo de aceite formado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10.3$). Esto produce 0.33 gramos (60 por ciento) del compuesto
25 del título en la forma de la base oleosa (peso molecular:

152.196, fórmula: $C_8H_{12}N_2O$).

Preparación de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)-acetil-N-metilamino)-etanol

A un matraz conteniendo 542 miligramos (2.6 milimoles) de DCC (diciclohexilcarbodi-imida) se le agregaron 2 mililitros de cloruro de metileno, y se agregó por goteo una solución de 538 miligramos (2.6 milimoles) de ácido 3,4-diclorofenil-acético en 3 mililitros de cloruro de metileno con agitación, dando como resultado la formación de un precipitado. Después de agitar durante 5 minutos, se agregaron 400 miligramos (2.6 milimoles) de 1-(3-piridil-2-metil-amino-etanol a la mezcla de reacción, y se agitaron adicionalmente durante 1 hora a 20°C. El precipitado formado se filtró, y la solución se evaporó. El filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: $CHCl_3:CH_3OH=10:0.5$). Esto produce 715 miligramos (80 por ciento) de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)acetil-N-metilamino)etanol (peso molecular: 339.224, fórmula: $C_{16}H_{16}N_2O_2Cl_2$).

Preparación del 1-(3-piridil)-2-(N)-(2-(3,4-diclorofenil)-etil-N-metilamino)etanol del título (BK-33)

Se colocaron 0.53 gramos (13.9 milimoles) de hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) en un matraz, se agregaron 6 mililitros de tetrahidrofurano anhidro (THF), y la mezcla se enfrió sobre hielo. A la mezcla de reacción, se

le agregó por goteo con agitación una solución de 1.1 gramos (3.2 milimoles) de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)-acetil)-N-etilamino)-etanol en 10 mililitros de tetrahidrofurano anhidro (THF). Después de terminarse la
5 adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora a 20°C, se enfrió sobre hielo, y con agitación vigorosa, se agregaron por pasos 6.5 mililitros de NaOH al 15 por ciento, y luego 16 mililitros de cloruro de metileno (CH₂Cl₂). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄
10 anhidro, y se evaporó sobre un evaporador giratorio, dando como resultado la formación de un residuo oleoso, el cual entonces se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: CH₃OH:acetato de etilo = 10:2). Esto produce 0.63 gramos (60 por ciento) del
15 compuesto del título en la forma de una base oleosa.

0.60 gramos (1.84 milimoles) de una base oleosa purificada, se disolvieron en 3.5 mililitros de acetona. La solución se enfrió sobre hielo, y con agitación, se agregaron
2.4 mililitros de una solución etanólica de ácido bromhídrico
20 (0.328 gramos de HBr; 4.1 milimoles). Al residuo formado, se le agregaron 2 mililitros de dietil-éter. Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 horas sobre hielo, el producto cristalino formado se filtró y se lavó con dietil-éter. Esto produce 0.72 gramos (80 por ciento) del
25 dibromhidrato de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-dicloro-fenil)-

28

etil)-N-metilamino)-etanol, punto de fusión 157-161°C (peso molecular: 487.074, fórmula: $C_{17}H_{18}N_2OCl_2 \cdot 2HBr$).

Espectro de ^1H -RMN: D_2O , ppm de acuerdo con DSS (0ppm): 8.90 (1H), 8.78 (1H), 8.64 (1H), 8.10 (1H), 7.50 (2H), 7.24 (1H),
5 5.50 (1H), 3.52 (4H), 3.08 (5H).

El espectro IR (disco de KBr) se muestra en la Figura 9.

EJEMPLO 3

**1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino)-
10 etanol (BK-35)**

Preparación de 1-(3-piridil)-2-propilamino-etanol

A 1.01 gramos (3.6 milimoles) de bromhidrato de 3-bromoacetilpiridina, preparado como se describe en el Ejemplo 1, se les agregaron 20 mililitros de etanol absoluto y 0.5
15 gramos (13.2 milimoles) de borohidruro de sodio ($NaBH_4$). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas, y se filtró. Al filtrado que contenía 3-piridiloxirano, se le agregaron 0.7 mililitros (8.5 milimoles) de n-propilamina, y se calentó a la temperatura de reflujo de la mezcla de
20 reacción durante 5 horas. Luego la mezcla de reacción se evaporó hasta obtener un residuo seco, y a éste, se le agregaron 20 mililitros de cloroformo; la porción sólida se filtró, el filtrado se evaporó, y el residuo oleoso formado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de
25 sílice (gel de sílice 60, fase móvil: $CHCl_3$:acetato de etilo

= 10:2). Esto produce 0.33 gramos (50 por ciento) de 1-(3-piridil)-2-propilaminoetanol en la forma de la base oleosa (peso molecular: 180.25, fórmula: $C_{10}H_{16}N_2O$).

**Preparación de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-dicloro-fenil)-
5 acetil)-N-propilamino)etanol**

A un matraz conteniendo 630 miligramos (3.1 milimoles) de DCC (diciclohexilcarbodi-imida), se le agregaron 3 mililitros de cloruro de metileno, y con agitación, se agregó por goteo una solución de 625 miligramos
10 (3.1 milimoles) de ácido 3,4-diclorofenil-acético en 5 mililitros de cloruro de metileno, dando como resultado la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, y a ésta se le agregaron 550 miligramos (3.05 milimoles) de 1-(3-piridil)-2-metilaminoetanol en 6
15 mililitros de cloruro de metileno, y se agitó adicionalmente durante 1 hora a 20°C. El precipitado formado se filtró, y la solución resultante se evaporó. El filtrado evaporado se filtró mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: $CHCl_3:CH_3OH = 10:0.5$). Esto
20 produce 0.56 gramos (50 por ciento) del 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)acetil)-N-propilamino)etanol en la forma de un aceite (peso molecular: 367.278, fórmula: $C_{18}H_{20}N_2O_2Cl_2$).

**Preparación del 1-(3-piridil)-2-[N-(2-(3,4-dicloro-fenil)-
etil)-N-propil-amino]-etanol (BK-35)**

25 0.43 gramos (11.3 milimoles) de hidruro de litio y

aluminio (LiAlH_4) se colocaron en un matraz; se agregaron 6 mililitros e tetrahidrofurano anhidro (THF), y la mezcla se enfrió sobre hielo. A la mezcla de reacción se le agregó por goteo, con agitación, una solución de 1 gramo (2.7 milimoles) de 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)-acetil)-N-propil-amino)-etanol en 10 mililitros de tetrahidrofurano anhidro. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 1 hora a 20°C , se enfrió sobre hielo, y con agitación vigorosa, se agregaron por goteo 6.4 mililitros de NaOH al 15 por ciento, y luego 16 mililitros de cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó sobre un evaporador giratorio. El residuo evaporado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, primera fase móvil: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:0.5$; segunda fase móvil: acetato de etilo: $\text{CH}_3\text{OH} = 10:1.5$). Esto produce 0.58 gramos (60 por ciento) del compuesto del título en la forma de una base oleosa.

0.50 gramos (1.4 milimoles) de la base oleosa purificada obtenida, se disolvieron en 4 mililitros de acetona. La solución resultante se enfrió sobre hielo, y con agitación, se agregaron 1.1 mililitros de una solución etanólica de ácido bromhídrico (0.25 gramos de HBr; 3.1 milimoles). Se formó un precipitado blanco, y a éste se le agregaron 3 mililitros de dietil-éter, y después de agitar

sobre hielo durante 2 horas, el producto cristalino formado se filtró y se lavó con dietil-éter. Esto produce 0.62 gramos (65 por ciento) del dibromhidrato de 1-(3-piridil)-2-(N-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino)etanol, punto de fusión 198-
5 202°C (peso molecular: 515.124; fórmula: $C_{18}H_{22}N_2OCl_2 \cdot 2HBr$).

Espectro de ^1H RMN, D_2O , ppm de acuerdo con DSS (0ppm): 8.91 (1H), 8.81 (1H), 8.64 (1H); 8.12 (1H), 7.54 (2H), 7.27 (1H), 5.50 (1H), 3.58 (2H), 3.48 (2H), 3.34 (2H), 3.16 (2H), 1.82 (2H), 1.00 (3H).

10 El espectro IR (disco de KBr) se muestra en la Figura 8.

EJEMPLO 4

1- (4-piridil) -2- (N- (2- (3,4-diclorofenil)etil) -N-metilamino) -
15 etanol (BK-38)

Preparación de 1-(4-piridil)-2-metil-amino-etanol

A 1.01 gramos (3.6 milimoles) de bromhidrato de 4-bromo-acetil-piridina, preparado como se describe en el Ejemplo 1, se les agregaron 20 mililitros de etanol absoluto
20 y 0.5 gramos (13.2 mililitros) de borohidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas, luego se filtró, y al filtrado que contenía 4-piridiloxirano se le agregaron 1.3 mililitros de una solución etanólica al 33 por ciento de metilamina. La mezcla de reacción se calentó a la
25 temperatura de reflujo de la mezcla de reacción durante 3

23
32

horas, se evaporó hasta obtener un residuo seco, y a éste se le agregaron 20 mililitros de cloroformo, y se filtró la porción sólida. El filtrado se evaporó, y el residuo oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre
5 gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: CHCl_3 :acetato de etilo = 10:2). Esto produce 0.30 gramos (55 por ciento) del compuesto del título en la forma de la base oleosa (peso molecular: 152.196, fórmula: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$).

10 **Preparación de 1-(4-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)-acetil)-N-metilamino)etanol**

A un matraz conteniendo 0.54 gramos (2.6 milimoles) de DCC (díciclohexilcarbodi-imida), se le agregaron 2 mililitros de cloruro de metileno, y se agregaron por goteo 0.54 gramos (2.6 milimoles) de ácido 3,4-dicloro-fenil-
15 acético en 4 mililitros de cloruro de metileno, para producir el precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, y se agregaron 400 miligramos (2.6 milimoles) de 1-(4-piridil)-2-metil-amino-etanol en 3 mililitros de cloruro de metileno, y se agitó adicionalmente durante 1 hora a 20°C.
20 El precipitado formado se filtró, y la solución resultante se evaporó. El filtrado evaporado se filtró mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: CHCl_3 : CH_3OH = 10:0.5). Esto produce 0.53 gramos (60 por ciento) de 1-(4-piridil)-2-(N-(2-(3,4-dicloro-
25 fenil)-acetil)-N-metilamino)-etanol.

33

Preparación del 1-(4-piridil)-2-[N-(2-(3,4-diclorofenil)-etil)-N-metilamino]etanol del título (BK-38)

510 miligramos (13.5 milimoles) de hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) se colocaron en un matraz; se agregaron 6 mililitros de tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla se enfrió sobre hielo. A la mezcla de reacción se agregó por goteo, con agitación, una solución de 1.02 gramos (3 milimoles) de 1-(4-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)acetil)-N-metilamino)-etanol en 10 mililitros de tetrahidrofurano anhidro. Después de terminarse la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió sobre hielo, y con agitación vigorosa, se agregaron por pasos 6.6 mililitros de NaOH al 15 por ciento, y luego 16 mililitros de cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó sobre un evaporador giratorio hasta obtener un residuo oleoso, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$). Esto produce 0.54 gramos (55 por ciento) del compuesto del título en la forma de una base oleosa.

0.50 gramos (1.54 milimoles) de la base oleosa purificada, se disolvieron en 3 mililitros de acetona. La solución resultante se enfrió sobre hielo, y con agitación, se agregaron 1.8 mililitros de una solución etanólica de ácido bromhídrico (0.274 gramos de HBr; 3.4 milimoles). Se

formó un precipitado, y a éste se le agregaron 3 mililitros de dietil-éter. Después de agitar la mezcla de reacción sobre hielo durante 2 horas, el producto cristalino formado se filtró y se lavó con dietil-éter. Esto produce 0.64 gramos
5 (85 por ciento) del dibromhidrato de 1-(4-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)-etil)-N-metilamino)-etanol, punto de fusión 191-194°C (peso molecular: 487.074; fórmula: $C_{17}H_{18}N_2OCl_2 \cdot 2HBr$).

Espectro de ^1H -RMN, D_2O , ppm de acuerdo con DSS (0ppm): 8.81
10 (2H), 8.14 (2H), 7.47 (2H), 7.22 (1H), 5.54 (1H), 3.50 (4H), 3.08 (5H).

El espectro de IR (disco de KBr) se muestra en la Figura 7.

15 EJEMPLO 5

Prueba de cuatro receptores sigma (BK-31.2HBr, BK-33.2HBr, BK-35.2HBr y BK-38.2HBr) de los Ejemplos 1 a 4; inhibidores de la biosíntesis de colesterol al nivel de la $\Delta^7,8$ -isomerasa de esterol.

20 Se evaluó el efecto inhibidor sobre la biosíntesis de colesterol de cuatro ligandos novedosos de receptores sigma BK-31.2HBr, BK-33.2HBr, BK-35.2HBr y BK-38.2HBr, preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 a 4. Se aplicó un método ex vivo de marcación metabólica de hepatocitos humanos
25 inmortales. Se agregó el precursor radiomarcado de la

biosíntesis de colesterol de [^3H]-acetato a las células con o sin la adición de ligandos sigma. Finalmente, se llevaron a cabo dos experimentos independientes de marcación metabólica y análisis de esterol para cada compuesto.

5 **Materiales y Métodos**

Cultivo celular y adición de receptores de ligandos sigma

El línea celular de hepatocitos humanos inmortales HepG2 se dividió en matraces de 75 cm³ en la proporción de 1:2, dos matraces para cada condición. Las células se

10 cultivaron en el cultivo de DMEM (L-arginina.HCl, 0.084 gramos/litro; L-cisteína.2HCl, 0.0626 gramos/litro; L-glutamina, 0.584 gramos/litro; glicina, 0.03 gramos/litro; L-histidina.HCl.H₂O, 0.042 gramos/litro; L-isoleucina, 0.105 gramos/litro, L-leucina, 0.105 gramos/litro; L-lisina.HCl,

15 0.146 gramos/litro; L-metionina, 0.03 gramos/litro; L-fenilalanina, 0.066 gramos/litro; L-serina, 0.042 gramos/litro; L-treonina, 0.095 gramos/litro; L-triptófano, 0.016 gramos/litro; L-tirosina 2Na.2H₂O, 0.10379 gramos/litro; L-valina, 0.094 gramos/litro; cloruro de

20 colina, 0.004 gramos/litro; ácido fólico, 0.004 gramos/litro; mio-inositol, 0.0072 gramos/litro; niacinamida 0.004 gramos/litro; ácido D-pantoténico, 0.004 gramos/litro; piridoxal.HCl, 0.004 gramos/litro; riboflavina, 0.0004 gramos/litro; tiamina.HCl, 0.0004 gramos/litro; cloruro de

25 calcio.2H₂O, 0.265 gramos/litro; nitrato férrico.9H₂O, 0.0001

gramos/litro; sulfato de magnesio [anhídrido], 0.09767
gramos/litro; cloruro de potasio, 0.4 gramos/litro; cloruro
de sodio, 6.4 gramos/litro; fosfato de sodio monobásico
[anhídrido], 0.109 gramos/litro; glucosa, 4.5 gramos/litro; y
5 rojo de fenol, Na 0.0159 gramos/litro), con suero bovino al 5
por ciento y L-glutamina al 1 por ciento. Después de 24
horas, se agregó a las células un medio con ligandos de
receptores sigma 100 μ M (BK-31.2HBr, BK-33.2HBr, BK-35.2HBr y
BK-38.2HBr). Se utilizaron como controles positivos los
10 inhibidores de la biosíntesis de colesterol conocidos, 100
 μ M, ambos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, y fluconazol
100 μ M que inhibe las enzimas de la familia P450 a la que
también pertenece la 14 α -demetilasa de lanosterol (CYP51).
Las células cultivadas en un medio normal sin la adición de
15 inhibidores, sirvieron como un control negativo. El medio de
intercambió después de 24 horas. Después de 48 horas, se
agregaron 40 μ Ci de [³H]-acetato por 1 mililitro del medio
(400 μ Ci por matraz). El medio se aspiró después de 24 horas,
y las células se triptinizaron con 2 mililitros de tripsina.
20 Las células se recolectaron en 4 mililitros del medio, se
centrifugaron, y el gránulo celular se volvió a suspender en
agua destilada (1 mililitro por matraz). Las células se
homogeneizaron mediante congelación-descongelación. Se
extrajeron los esteroides del homogenato. La concentración de
25 proteína se determinó en el homogenato con el reactivo Bio-

rad de acuerdo con el protocolo recomendado del productor.

Extracción de Esterol

El homogenato se transfirió a frascos de vidrio con una cubierta inerte. Se agregaron 3 mililitros de la solución de extracción (75 por ciento de heptano normal:25 por ciento de isopropanol (volumen/volumen)). Los frascos cerrados se agitaron vigorosamente sobre un agitador en el cuarto oscuro durante 2 horas. Después de la extracción, los frascos se centrifugaron (2000 gramos, 10 minutos), la fase orgánica se transfirió a los tubos de vidrio, se secó bajo nitrógeno, se lavó con 2 mililitros de heptano normal de grado de HPLC, se centrifugó (2000 g, 5 minutos), y se transfirió a un tubo de vidrio limpio. Hasta el análisis, las muestras se almacenaron en el solvente de grado de HPLC en la oscuridad y frías.

15

Análisis de HPLC

(HPLC significa Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento)

Los extractos secos se disolvieron en 250 microlitros de heptano normal. Se inyectaron alícuotas de 100 microlitros en la columna de fase normal (ChromSpher Si, 150 mm x 3 mm, tamaño de partícula de 5 µm) con la fase móvil del 99.5 por ciento de heptano normal:0.5 por ciento de isopropanol, a la velocidad de flujo de 1 mililitro/minuto, y a temperatura ambiente.

25

Detección de esteroides

Los esteroides se detectaron mediante el detector ultravioleta en dos longitudes de onda: a 200 nanómetros para lanosterol/T-MAS y colesterol, y a 249 nanómetros para 4,4-dimetil- α -colesta-8,14,24-trien-3 β -ol (FF-MAS) y ergosterol estándar interno. Para la determinación del esteroide después de la marcación metabólica, se utilizó un radiodetector con la celda de flujo atravesado. La determinación de esteroide se llevó a cabo de acuerdo con los tiempos de retención de los estándares: lanosterol (Steraloids), colesterol (Steraloids), ergosterol (Sigma), 4,4-dimetil- α -colesta-8,14,24-trien-3 β -ol (FF-MAS) y [^3H] FF-MAS (fuente de laboratorio A.G.Byskov, Rikshospitalitet, University of Copenhagen). Los resultados se normalizaron de acuerdo con la cantidad de ergosterol estándar interno y la concentración de proteínas en el homogenato. Los resultados representan el valor promedio de dos mediciones con la desviación estándar apropiada.

Resultados

La marcación metabólica de las células mostró excelentes resultados sobre el nivel de la cantidad reducida de colesterol sintetizado. El colesterol tuvo un pico en el radiodetector a aproximadamente 6.0 minutos. La Figura 3 muestra la cantidad de colesterol radiomarcado después de la marcación metabólica de las células y la adición de diferentes inhibidores. Control negativo, medio normal - el

medio sin la adición de inhibidores, A - análisis 1, B - análisis 2. AU - unidades arbitrarias. El pico de colesterol, como se muestra en la Figura 3, se redujo de una manera significativa en las células con ligandos sigma agregados, siendo el más pronunciado mediante el compuesto con la firma BH-35.2HBr. En adición a un bloqueo completo de la síntesis de colesterol, como es evidente en la Figura 3, los compuestos probados también mostraron un efecto sobre la acumulación de los primeros intermediarios de la porción posterior al escualeno de la biosíntesis de colesterol. Se observó una mayor cantidad de esteroides que representaban a lanosterol o a 4,4-dimetil- α -colest-8(9),24,-dien-3-ol (T-MAS). La mayor influencia fue exhibida por el compuesto con la firma BK-35.2HBr, con un incremento de 10 veces del intermediario producido, como se muestra en la Figura 4. La Figura 4 muestra la cantidad del intermediario radiomarcado de esteroide X que se eluyó después del colesterol (7-deshidrocolesterol o latosterol). Las firmas son las mismas que en la Figura 3. A - análisis 1, B - análisis 2.

Todos los análisis confirman que los derivados novedosos de piridiletanol-(feniletil)-aminas como ligandos sigma de acuerdo con esta invención, bloquean la síntesis de colesterol, más probablemente al nivel de la $\Delta^8,7$ -isomerasa de esteroide. En la presencia de los compuestos con la firma BK-35.2HBr, se reduce la cantidad de colesterol, y aumenta la

cantidad de los intermediarios que residen antes del paso de la $\Delta^8,7$ -isomerasa de esterol.

Los inhibidores bien conocidos de la HMG-CoA-reductasa (lovastatina y pravastatina) y 14α -demetilasa de lanosterol (fluconazol), sirvieron como controles positivos para la precisión de estos análisis. La lovastatina y pravastatina bloquearon completamente la biosíntesis, como se muestra en la Figura 3. Como se esperaba, el fluconazol fue un inhibidor más débil de la biosíntesis de colesterol, debido a que no es un inhibidor específico de la 14α -demetilasa de lanosterol humana. La cantidad de lanosterol o de 4,4-dimetil- α -colest-8(9),24,-dien-3-ol (T-MAS) no aumentó por las estatinas, debido a que estos compuestos bloquean la biosíntesis al nivel de la HMG-CoA-reductasa que reside al principio de la senda de biosíntesis de colesterol, y por lo tanto, antes del lanosterol y del T-MAS.

Conclusiones

Hemos determinado que las células cultivadas en la presencia de los compuestos probados con las firmas BK-31.2HBr, BK-33.2HBr, BK-35.2HBr y BK-38.2HBr, sintetizan cantidades significativamente reducidas de colesterol. Con base en estos resultados, concluimos que todos los compuestos probados, es decir, los derivados novedosos de las piridiletanol-(feniletil)-aminas de esta invención, son los inhibidores de la biosíntesis de colesterol, más

41

probablemente al nivel de la $\Delta^7,8$ -isomerasa de esterol. Se observó la mayor reducción de colesterol mediante el compuesto con la firma BK-35.2HBr, es decir, dibromhidrato de 1-(3-piridil)-2-(-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino)-
5 etanol. Los resultados obtenidos en cuando menos dos experimentos independientes son reproducibles, y muestran que, de todos los ligandos sigma probados, el compuesto con la firma BK-35.2HBr es el mejor inhibidor de la biosíntesis de colesterol de esta invención, y por consiguiente, es
10 particularmente adecuado para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia.

15

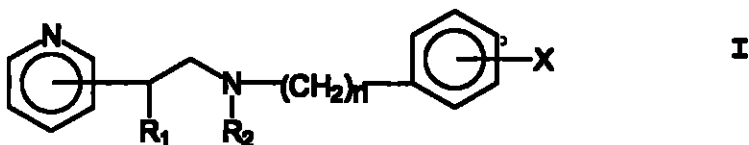
20

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I:

5



en donde:

n es un entero de 1 a 4,

R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

10

R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado,

X es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, 3,4-di-Cl-2,4-di-Cl ó un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

15

y enantiómeros, diaestereoisómeros, o racematos de los mismos, o las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es un entero 2, R_1 es un grupo hidroxilo, R_2 es un grupo metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, o isobutilo, y X es un átomo de hidrógeno o fenilo disustituido con 2 átomos de cloro en las posiciones 3 y 4 o en las posiciones 2 y 4.

3. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en donde R_1 es un grupo hidroxilo en

25

la configuración RS.

4. 1-(3-piridil-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil-N-propil-amino)-etanol y sal de dibromhidrato del mismo.)

5 5. 1-(3-piridil)-2-(N-(2-feniletil)-N-propilamino)-etanol y una sal de dibromhidrato del mismo.

6. 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil-N-metil-amino)-etanol y una sal de dibromhidrato del mismo.

7. 1-(4-piridil)-2-(N-(2-(3,4-dicloro-fenil)-N-metilamino)etanol y una sal de dibromhidrato del mismo.

10 8. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, como los ligandos de los receptores sigma para inhibir la biosíntesis de colesterol en el tratamiento de
15 hipercolesterolemia e hiperlipemia en seres humanos.

9. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables del mismo.

20 10. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, como los ligandos de receptores sigma para inhibir la biosíntesis de colesterol, para la preparación de las
25 composiciones farmacéuticas para el tratamiento de

hipercolesterolemia e hiperlipemia en seres humanos.

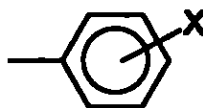
11. El proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, cuyo proceso comprende:

- 5 a) alquilar las aminas secundarias de la fórmula VI:



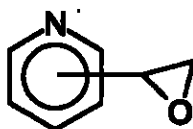
en donde:

- 10 R_2 es como se define anteriormente en la fórmula I,
y Z es un grupo:



- en donde X es como se define anteriormente, en la
15 fórmula I,

con piridiloxirano de la fórmula VII:



VII

- 20 y si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula I se convierten en la sal, o

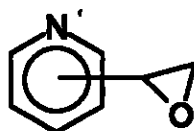
- b) alquilar las aminas primarias de la fórmula VIII:



- 25 en donde R_2 es como se define anteriormente, en la

fórmula I,

con piridiloxirano de la fórmula VII:

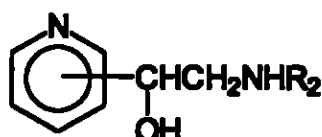


VII

5

hasta los compuestos intermediarios de la fórmula

IX:



IX

10

en donde R_2 es como se define anteriormente, en la fórmula I,

y condensar con los derivados del ácido fenil-acético de la fórmula X:

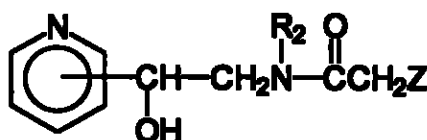
15



en donde Z es como se define anteriormente,

hasta los compuestos intermediarios de la fórmula

XI:



XI

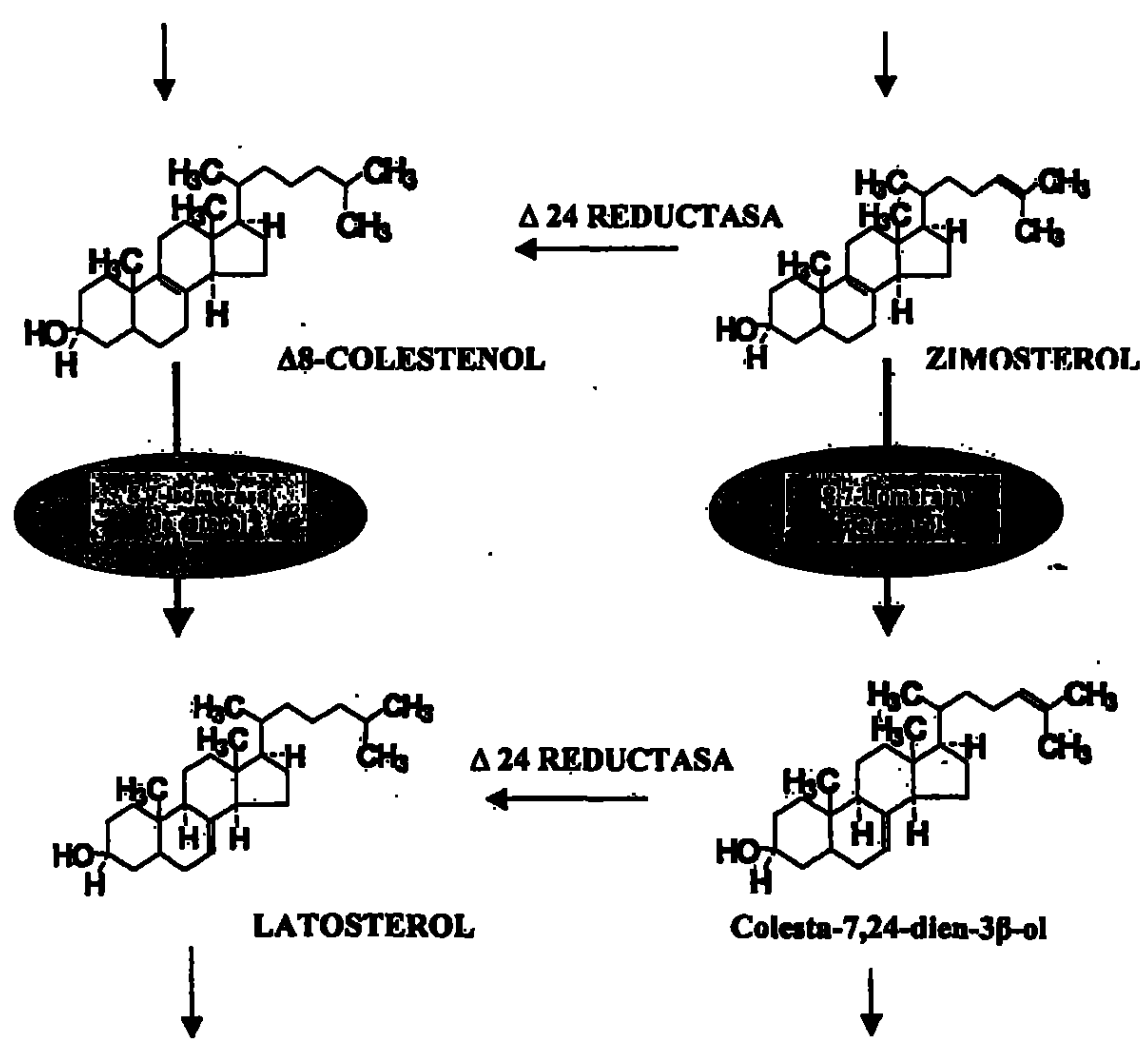
20

y reducirlos hasta los compuestos del título de la fórmula I, y si se desea, convertirlos en la sal.

25

47
46

Figura 1



98
47

Figura 2

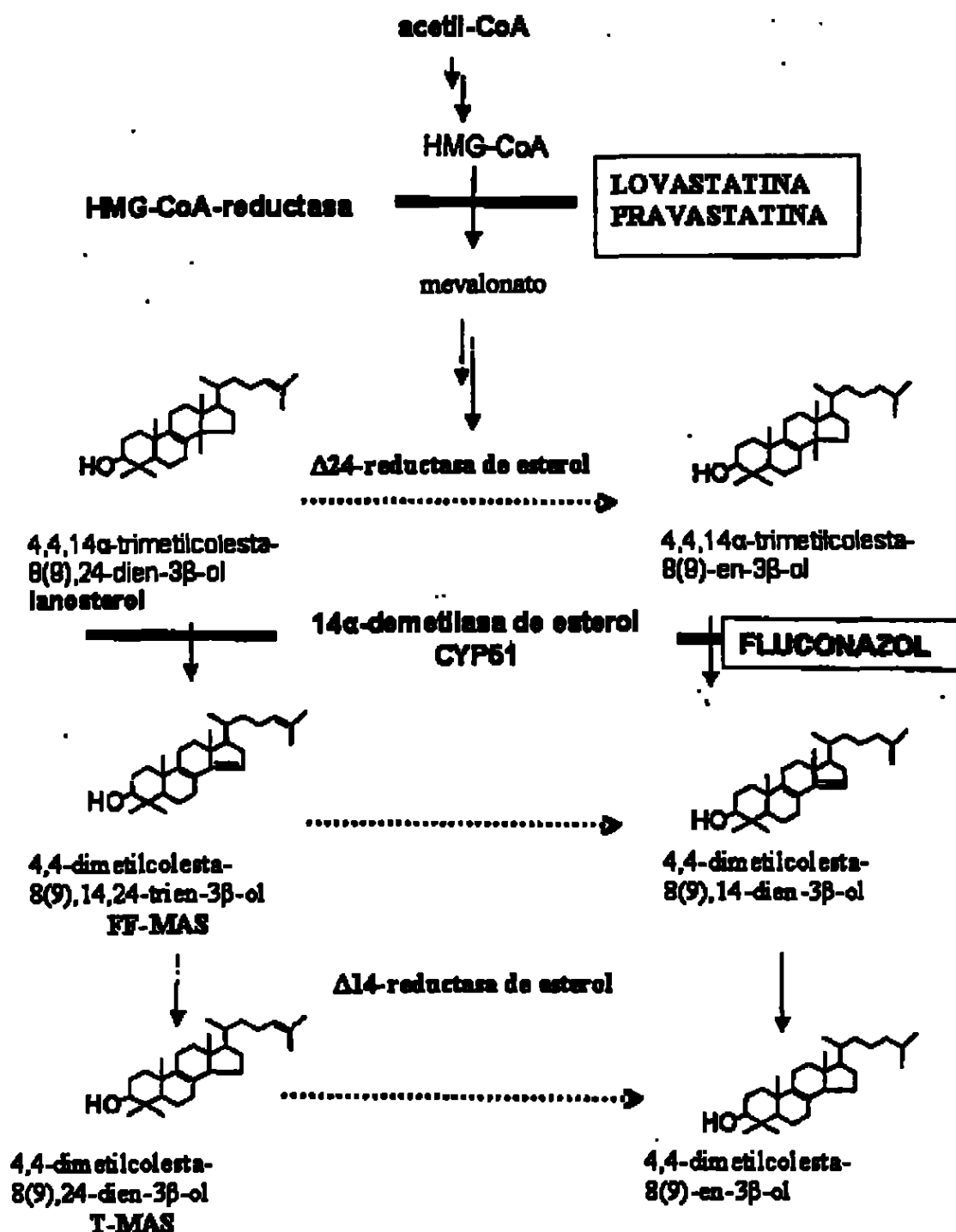
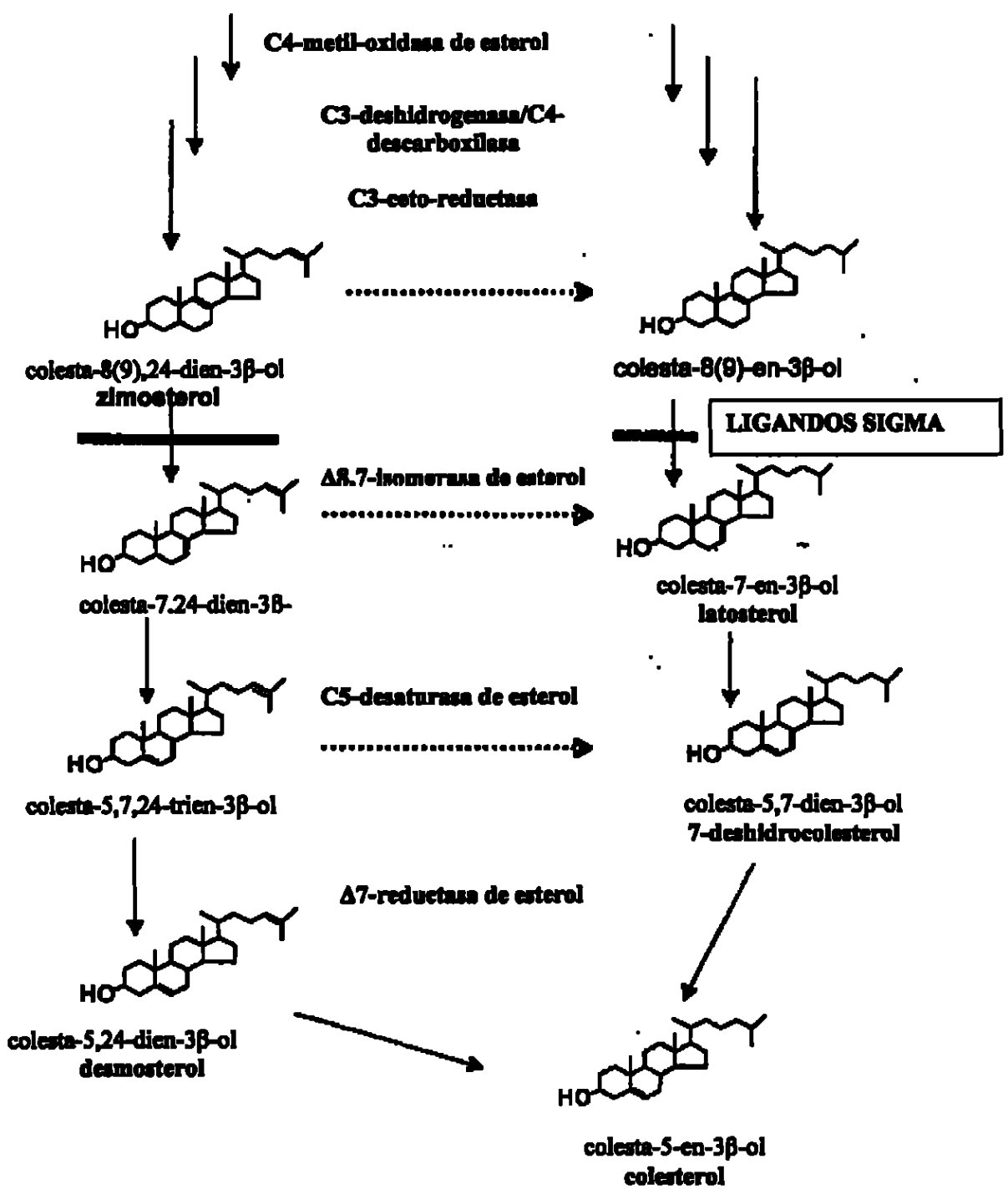


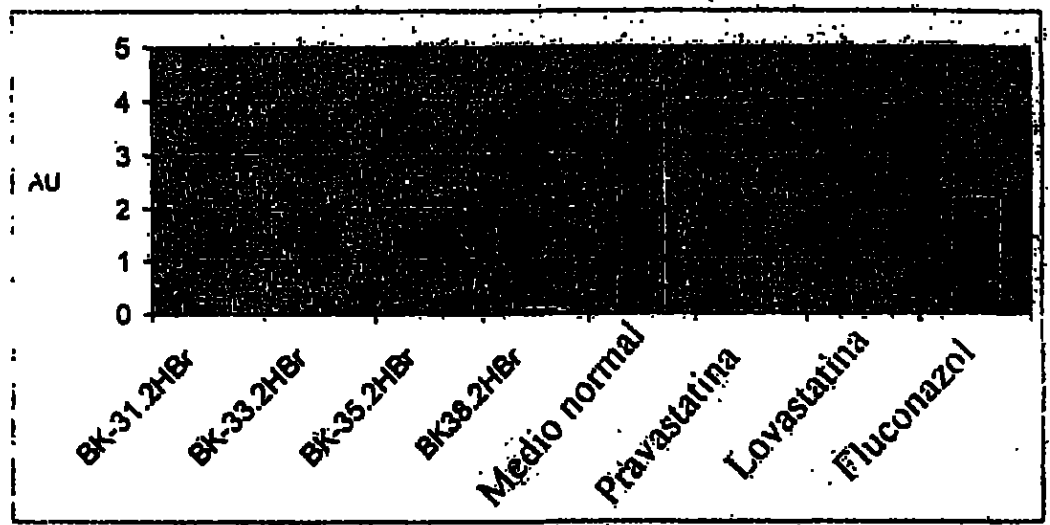
Figura 2



56
49

Figura 3

A



B

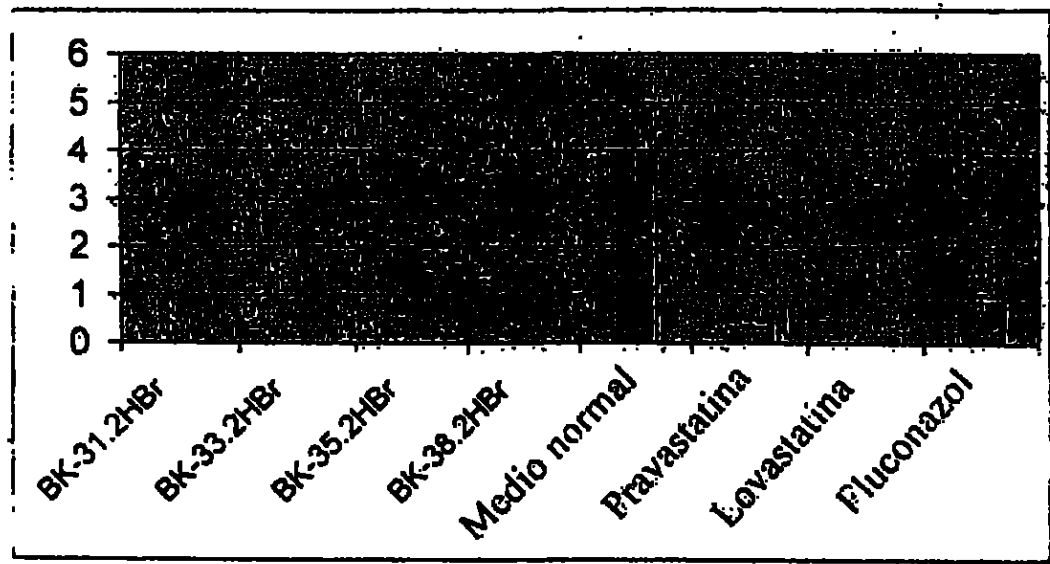
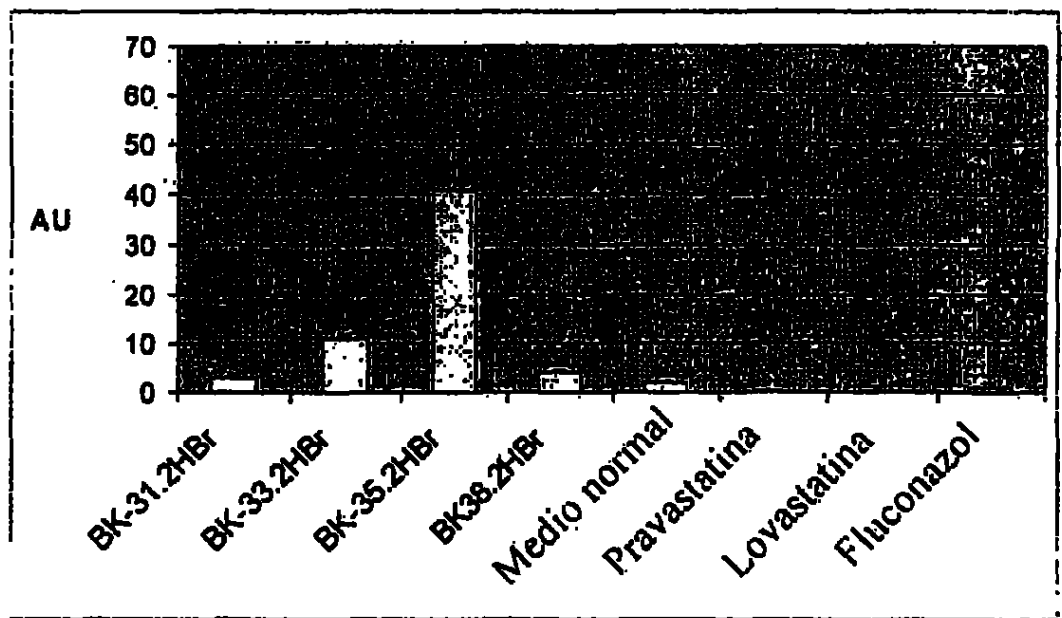


Figura 4

A



B

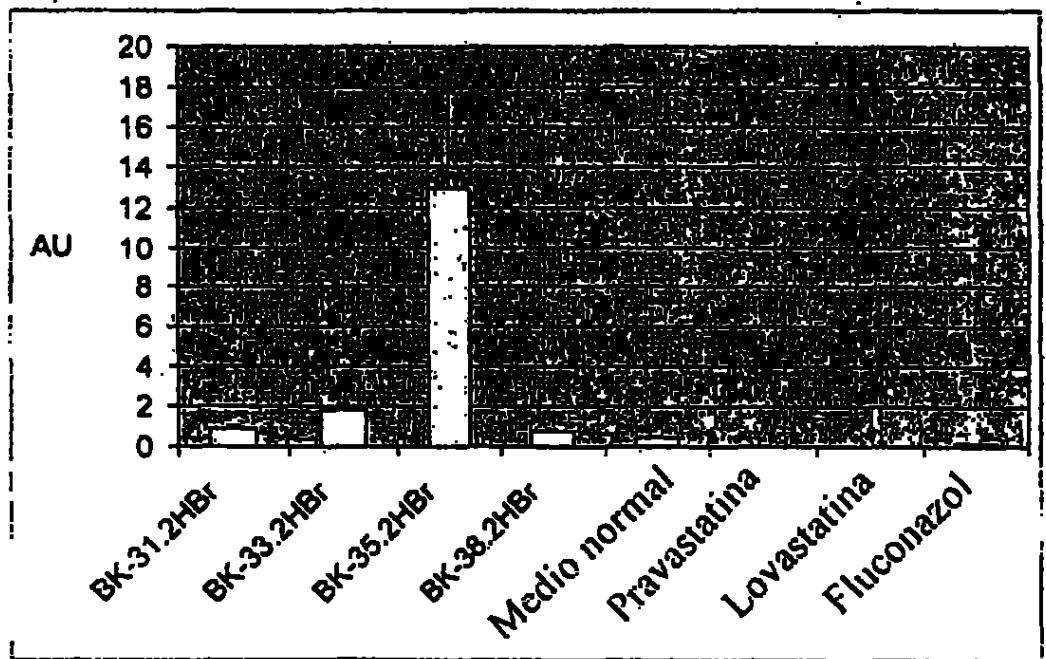
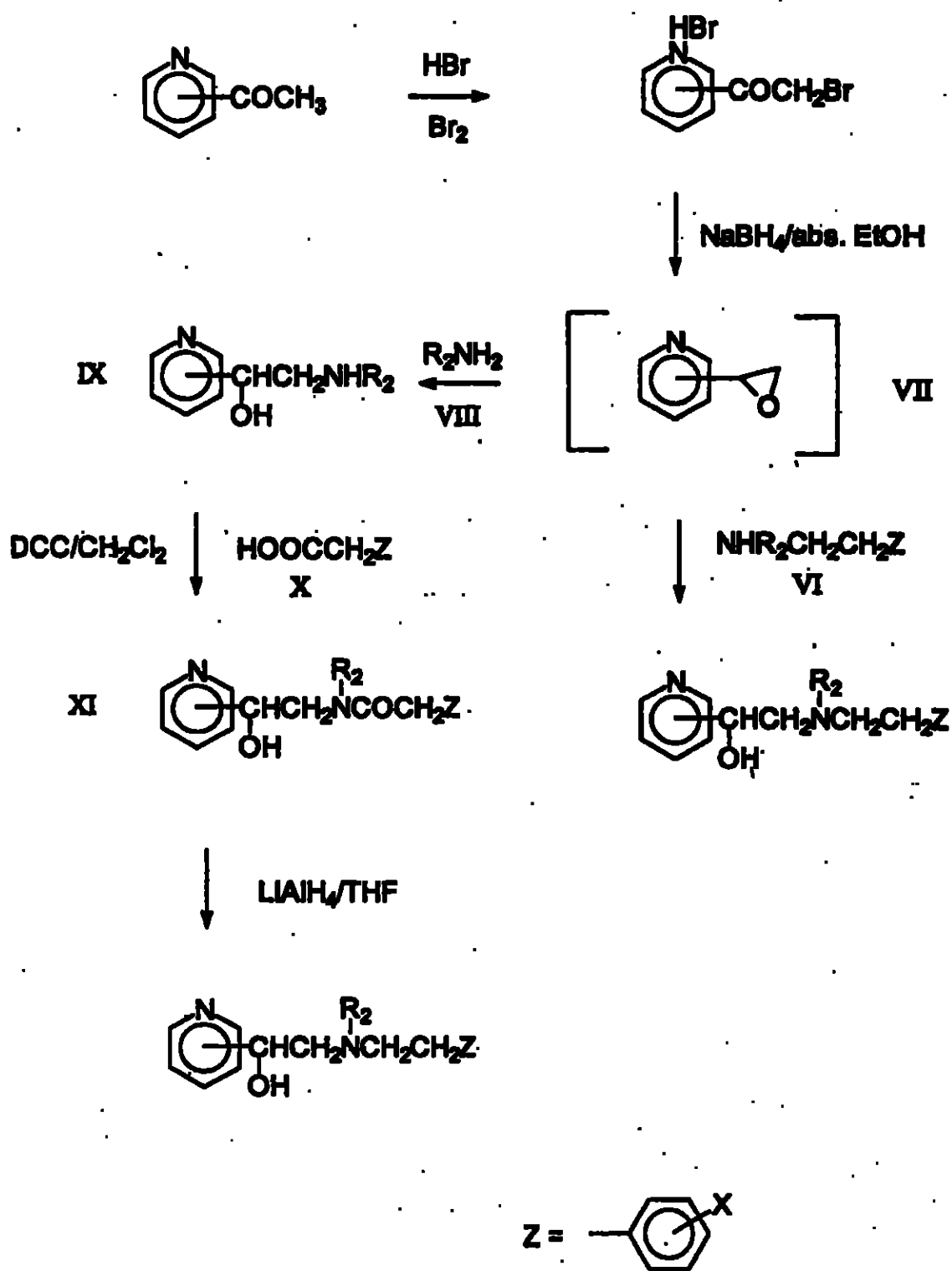


Figura 5



Transmisión

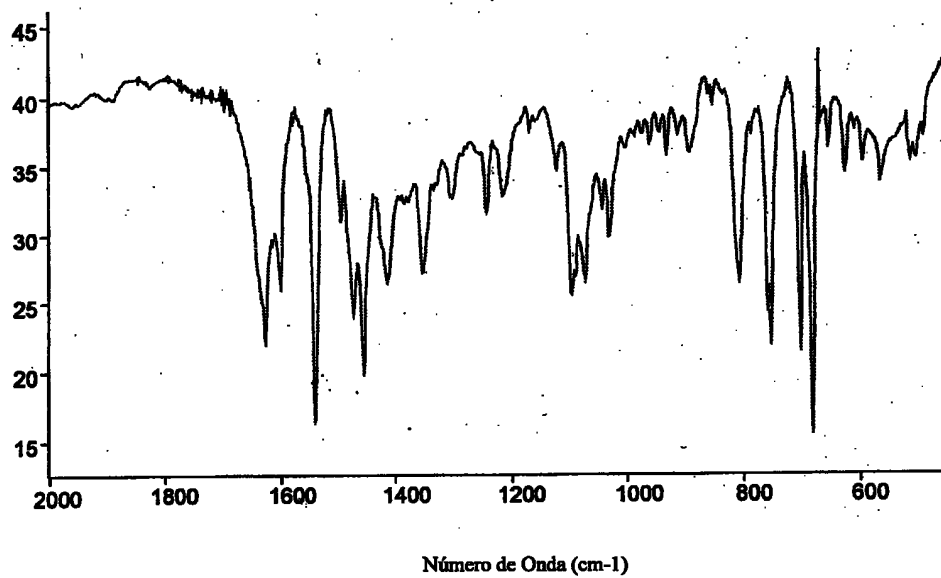


Figura 6

24

Transmisión

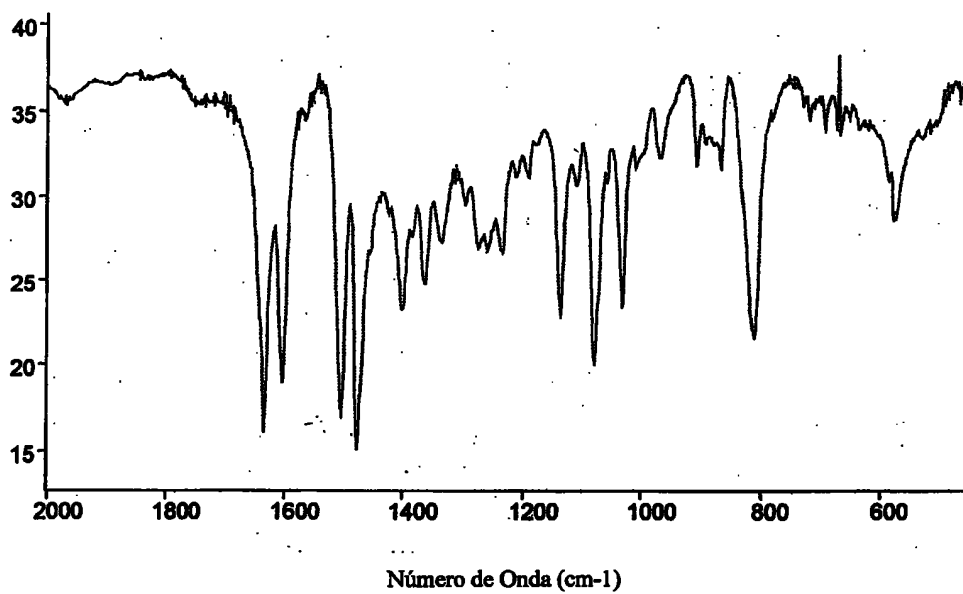


Figura 7

~

Transmisión

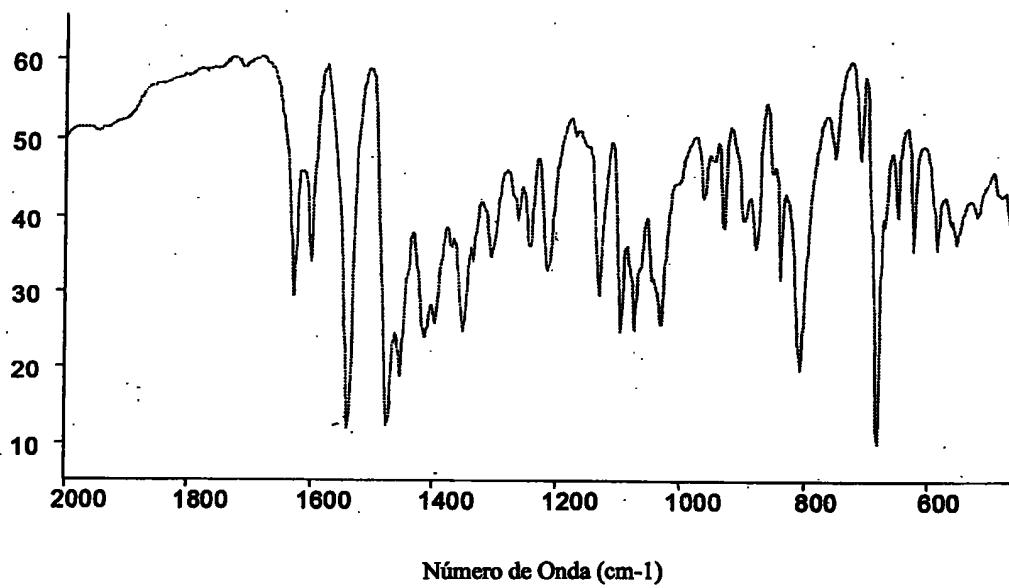


Figura 8

L. R.

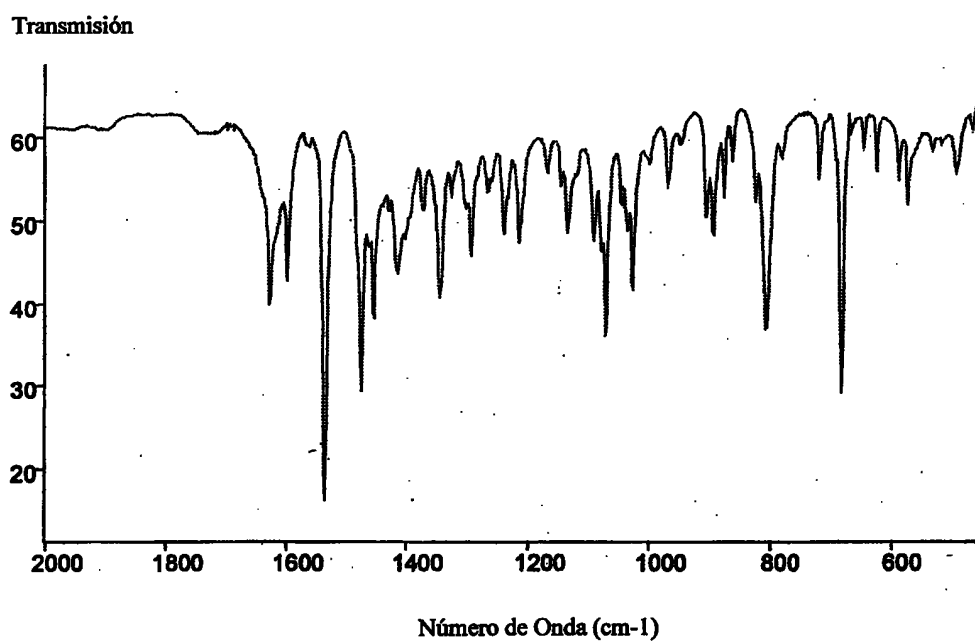


Figura 9

S. /

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) LI-WO-1-2003

Box No. I TITLE OF INVENTION

Novel derivatives of pyridylethanol (phenylethyl) amines as inhibitors of cholesterol biosynthesis

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

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. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

LEK Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Telephone No.

+ 386 1 588 21 11

Facsimile No.

+ 386 1 568 35 17

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SI

State (that is, country) of residence:

SI

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(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. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

RODE Breda
Groharjeva 12
1241 Kamnik

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SI

State (that is, country) of residence:

SI

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV 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

☐ common representative

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.)

LEK Pharmaceuticals d.d.
Alenka Košak, Patent and Trademark Attorney
Intellectual Property Department
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Telephone No.

+ 386 1 580 20 05

Facsimile No.

+ 386 1 568 21 23

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

161

☐ 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.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

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. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ROZMAN Damjana Pot v Čeželj 16 1231 Ljubljana Slovenia		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: SI	State (that is, country) of residence: SI	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
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. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) FON TACER Klementina Vrazov trg 2 1000 Ljubljana Slovenia		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: SI	State (that is, country) of residence: SI	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
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. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) KOCJAN Darko Maroltova 3 1113 Ljubljana Slovenia		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: SI	State (that is, country) of residence: SI	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
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. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.		

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|--|---|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MG Madagascar | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MK The former Yugoslav Republic of | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ FI Finland | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ MW Malawi | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GD Grenada | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GE Georgia | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GH Ghana | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☐	☐	☐
☐	☐	☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 17 July 2002 (17.07.2002)	P-200200177	Slovenia		
item (2) 28 November 2002 (28.11.2002)	P-200200287	Slovenia		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country, party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used).

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

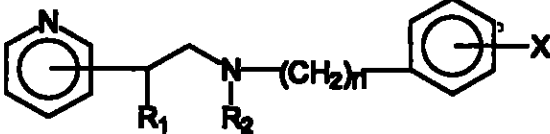
Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets : request (including declaration sheets) : 5 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 28 claims : 5 abstract : 1 drawings : 10 Sub-total number of sheets : 47 sequence listings : tables related thereto : (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below) Total number of sheets : 47 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☐ copy of general power of attorney, reference number, if any: : 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): enclosed documents, with certified English translation : 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listings in computer readable form (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☐ other (specify): :	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>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 request).</i>		
Alenka Košak Patent and Trademark Attorney LEK Pharmaceuticals d.d. <i>[Signature]</i>	Rada Brada <i>[Signature]</i> Fon Tacer Klementina	Rozman Damjana <i>[Signature]</i> Kocjan Darko

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	☐ not received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI

61

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional		(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/007456 A1
(43) Fecha de la Publicación Internacional: 22 de enero de 2004 (22.01.2004)	TCP	
(51) Clasificación de Patente Internacional: A61K 31/44, A61P 3/06	(74) Agente: LEK PHARMACEUTICALS D.D.; Alenka Kozak, Abogado en Patentes y Marcas, Departamento de Propiedad Intelectual, Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI).	
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SI2003/000021	(81) Estados (Países) Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.	
(22) Fecha de Presentación Internacional: 9 de julio de 2003 (09.07.2003)	(84) Estados (Países) Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).	
(25) Idioma de Presentación: Inglés	Publicada: - con reporte de búsqueda internacional.	
(26) Idioma de Publicación: Inglés	Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Lineamiento sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.	
(30) Información de Prioridad: P-200200177 17 de julio de 2002 (17.07.2002) SI P-2002200287 28 de noviembre de 2002 (28.11.2002) SI		
(71) Solicitante (para todos los Estados (países) designados excepto US): LEK PHARMACEUTICALS D.D. [SI/SI]; Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI).		
(72) Inventores; y		
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): RODE, Breda [SI/SI]; Groharjeva 12, 1241 Kamnik (SI). ROZMAN, Damjana [SI/SI]; Pot v Cezelji 16, 1231 Ljubljana (SI). FON TACER, Klementina [SI/SI]; Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana (SI). KOCJAN, Darko [SI/SI]; Maroltova 3, 1000 Ljubljana (SI).		
(54) Título: DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIRIDILETANOL(FENILETIL)AMINAS COMO INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.		
		
(57) Resumen: Se describen los derivados novedosos de piridil-etanol-(fenil-etil)-aminas de la fórmula I, en donde n es un entero de 1 a 4, R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado, X es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, 3,4-di-Cl-2,4-di-Cl ó un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, los enantiómeros, diastereoisómeros, o racematos de los mismos, o las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, que son los ligandos de los receptores sigma para inhibir la biosíntesis de colesterol, y por lo tanto, son apropiados para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia en seres humanos. Se observó la mayor disminución de colesterol mediante el 1-(3-piridil)2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil-N-propilamino)-etil)-N-propilamino)-etanol en la forma de la sal de dibromhidrato (firma BK-35.2HBr).		

WO 2004/007456 A1

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/007456 A1

(51) International Patent Classification: C07D 213/30, A61K 31/44, A61P 3/06

(74) Agent: LEK PHARMACEUTICALS D.D.; Alenka Kosak. Patent and Trademark Attorney, Intellectual Property Department, Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI).

(21) International Application Number:
PCT/SI2003/000021

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P-200200177 17 July 2002 (17.07.2002) SI
P-200200287 28 November 2002 (28.11.2002) SI

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

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): LEK PHARMACEUTICALS D.D. [SI/SI]; Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI).

(72) Inventors; and

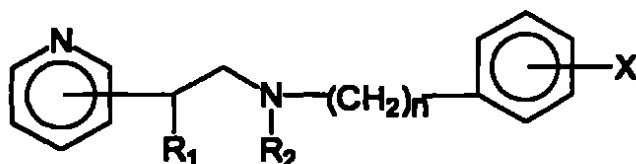
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): RODE, Breda [SI/SI]; Groharjeva 12, 1241 Kamnik (SI). ROZMAN, Damjana [SI/SI]; Pot v Cezelj 16, 1231 Ljubljana (SI). FON TACER, Klementina [SI/SI]; Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana (SI). KOCJAN, Darko [SI/SI]; Maroltova 3, 1000 Ljubljana (SI).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF PYRIDYLETHANOL (PHENYLETHYL) AMINES AS INHIBITORS OF CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM



I

(57) Abstract: The novel derivatives of pyridylethanol (phenylethyl) amines of formula I are described wherein n is an integer from 1 to 4, R₁ is a hydrogen atom, hydroxyl group or lower C₁₋₄ alkoxy group R₂ is a hydrogen atom or a straight or branched lower C₁₋₄ alkyl group X, is hydrogen, fluorine, chlorine,

bromine, hydroxyl group, trifluoromethyl group, 3,4-di-Cl, 2,4-di-Cl or lower C₁₋₄ alkoxy group, the enantiomers, diastereoisomers or racemates thereof or the physiologically acceptable acid addition salts thereof which are ligands of sigma receptors for inhibiting cholesterol biosynthesis and are thus appropriate for the treatment of hypercholesterolemia and hyperlipemia in humans. The greatest lowering of cholesterol was observed by 1-(d-pyridyl)-2-(N-(2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl)-N-propylamino)ethanol in the form of dihydrobromide salt (signature BK-35. 2HBr).

WO 2004/007456 A1

PATENT COOPERATION TREATY

Jgoy CA
33071
63

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCTNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

LEK PHARMACEUTICAL D.D.
Intellectual Property Dpt.
Attn. Kosak, Alenka
Verovskova 57
1526 Ljubljana
SLOVENIADate of mailing
(day/month/year)

22/10/2003

Applicant's or agent's file reference

LI-WO-1-2003

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/SI 03/00021

International filing date
(day/month/year)

09/07/2003

Applicant

LEK PHARMACEUTICALS D.D.

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panayota Georgakopoul u

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

65
64

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 208(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

45
65

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

62
66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LI-WO-1-2003	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SI 03/ 00021	International filing date (day/month/year) 09/07/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/07/2002
Applicant LEK PHARMACEUTICALS D.D.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 05 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/SI 03/00021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/30 A61K31/44 A61P3/06

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 C07D

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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.
A	MOEBIUS F F ET AL: "The mysteries of sigma receptors: new family members reveal a role in cholesterol synthesis" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 18, no. 3, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 67-70, XP004058390 ISSN: 0165-6147 cited in the application page 67 -page 67	1-11
A	EP 0 254 856 A (HOFFMANN LA ROCHE) 3 February 1988 (1988-02-03) cited in the application claims 1,7; examples --- -/-	1-11

☒ 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 relating 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2003

Date of mailing of the international search report

22/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlehn 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/SI 03/00021

69

68

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 057 371 A (GLENNON RICHARD A) 2 May 2000 (2000-05-02) claims; table 1 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SI 03/00021

20/69

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 8 is 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 compounds.
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/SI 03/00021

70

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0254856	A	03-02-1988	AT 66916 T	15-09-1991
			AU 594788 B2	15-03-1990
			AU 7455787 A	07-01-1988
			CA 1287061 C	30-07-1991
			DE 3772660 D1	10-10-1991
			DK 329587 A ,B,	28-12-1987
			EP 0254856 A2	03-02-1988
			ES 2038619 T3	01-08-1993
			FI 872589 A	28-12-1987
			GR 3003227 T3	17-02-1993
			HU 44508 A2	28-03-1988
			IL 82945 A	10-06-1991
			MC 1831 A	03-06-1988
			NO 872701 A ,B,	28-12-1987
			NZ 220793 A	29-01-1990
			PH 25295 A	30-04-1991
			PT 85184 A ,B	01-07-1987
			US 4800206 A	24-01-1989
			US 4988714 A	29-01-1991
			ZW 10587 A1	13-01-1988
			JP 63008374 A	14-01-1988
			MX 7073 A	01-08-1993
			ZA 8704449 A	28-12-1987
US 6057371	A	02-05-2000	AU 676993 B2	10-04-1997
			AU 2294592 A	25-01-1993
			CA 2111957 A1	07-01-1993
			EP 0591426 A1	13-04-1994
			IE 922112 A1	30-12-1992
			JP 6509069 T	13-10-1994
			PT 100639 A	30-09-1993
			WO 9300313 A2	07-01-1993
			AU 658134 B2	06-04-1995
			AU 7168491 A	24-07-1991
			CA 2071897 A1	29-06-1991
			EP 0507863 A1	14-10-1992
			JP 5503517 T	10-06-1993
			WO 9109594 A1	11-07-1991

72/71

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

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 LI-WO-1-2003		
International application No. PCT/SI 03/ 00021	International filing date (day/month/year) 09/07/2003	(Earliest) Priority date (day/month/year) 17/07/2002
Title of invention Novel derivatives of pyridylethanol (phenylethyl) amines as inhibitors of cholesterol biosynthesis		
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.) LEK Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana Slovenia		Telephone No. + 386 1 588 21 11
		Facsimile No. + 386 1 588 35 17
		Teleprinter No.
Applicant's registration No. with the Office		
State (that is, country) of nationality: SI	State (that is, country) of residence: SI	
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.) RODE Breda Groharjeva 12 1241 Kamnik Slovenia		
State (that is, country) of nationality: SI	State (that is, country) of residence: SI	
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.) ROZMAN Damjana Pot v Čeželj 1231 Ljubljana Slovenia		
State (that is, country) of nationality: SI	State (that is, country) of residence: SI	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

23
72

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/SI 03/ 00021

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.)*

FON TACER Klementina
Vrazov trg 2
1000 Ljubljana
Slovenia

State *(that is, country)* of nationality:
SI

State *(that is, country)* of residence:
SI

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.)*

KOCJAN Darko
Maroltova 3
1113 Ljubljana

State *(that is, country)* of nationality:
SI

State *(that is, country)* of residence:
SI

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.)KOŠAK Alenka
LEK Pharmaceuticals d.d.
Intellectual Property Department
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Telephone No.

386 1 580 20 05

Facsimile No.

386 1 568 21 23

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

161

☐ 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 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* 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 applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/SI 03/ 00021

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 listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 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).

Alenka Košak



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 period 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.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Kosak, Alenka
LEK PHARMACEUTICAL D.D.
Intellectual Property Dpt.
Varovskova 57
1526 Ljubljana
SLOVENIE



Dne 26-01-2004

St. dokumenta.

Enote, sektor

	IL
--	----

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

21/01/2004

Applicant's or agent's file reference

LI-WO-1-2003

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/SI03/00021

International filing date (day/month/year)

09/07/2003

Priority date (day/month/year)

17/07/2002

Applicant

LEK PHARMACEUTICALS D.D. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

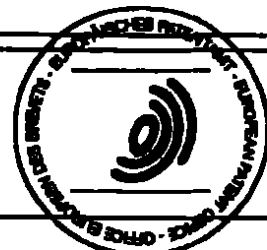
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

PITTORRU R
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference LI-WO-1-2003	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SI03/00021	International filing date (day/month/year) 09/07/2003	Priority date (day/month/year) 17/07/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D213/30		
Applicant IEK PHARMACEUTICALS D.D. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19/12/2003	Date of completion of this report 17/01/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/SI03/00021

28
77

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

29
78

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03003029 00000000 Folios 70
Fecha (AMD): 2005-01-17 16:24:27
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	COMPLETA	INCOMPLETA
PATENTE DE INVENCION ✓	()	✓
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	✓
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	✓
Descripción de la invención	()	✓
Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	✓
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	✓

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial e imagen del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de Trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

Firma Responsable **Claudia M Nova**

Fecha

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
LEK PHARMACEUTICALS D.D.

No de Expediente	05-3028
Solicitud internacional	PCT/SI2003/000021
Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-17
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

12332

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.
- Los dibujos (FIGURAS 3 Y 4) adjuntos no son legibles ó copiables para trámites posteriores de publicación y título.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 ~~8-4~~ FEB. 2005

 4/2/15