

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una Solicitud

2
SOLICITANTE

Nombre: SCHERING KTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178
13353 Berlin , Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Domicilio: BERLIN, ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección: Cra. 11ª No.94-78. Oficina 308
Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976

E-Mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Número 2878023 TP 5903

4 **Numero de Expediente:** 00 065515

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:** Que se inscriba el traspaso que ha hecho la sociedad JENAPHARM GMBH & CO. KG, domiciliada en Jena, Alemania, a la sociedad SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en Berlin, Alemania, en relación con la solicitud de patente referente a: "MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA) PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCION DE TRASTORNOS GINECOLOGICOS BENIGNOS HORMONA-DEPENDIENTES".

6 **Comprobante de pago No.** 33,186 **Fecha:** Mayo 13 de 2003

7 **Anexos:**

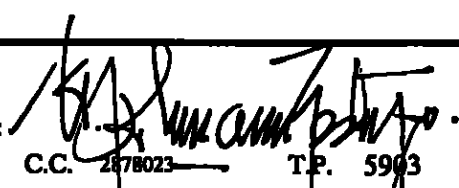
☒ Comprobante de pago de la tasa

☒ El poder con que obro. Se encuentra protocolizado en ese despacho bajo el No. 605.

☒ Los documentos de cesión respectivos.

8

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2878023 T.P. 5903

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

11116

129
134²

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00065515 00000006 Folios: (14)
Fecha (Año): 2003-05-20 16:03:12
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 129 COMPLET
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS COMERCIALES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 33,186
FECHA : MAYO 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11724172	13/05/2003	5,098,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	82,000.
	TOTAL :	82,000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Modificación solicitud de patente.
Expediente c/e 00 065515

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

130 2
135
COLOMBIA

Documento de transferencia de patentes
Document of Assignment of Patents

La abajo firmante
the undersigned

JENAPHARM GMBH & CO KG

residente en
residing at

Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena - Alemania

propietaria de las solicitudes de patente indicadas en el listado adjunto
owner of the patent applications mentioned on the attached listing

declara por el presente, que cede, vende y transfiere en toda propiedad y dominio a
declare hereby that they cede, sell and transfer all rights of ownership to

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,

domiciliada en Müllerstrasse 178 - 13353 Berlin - Alemania
residing at

las referidas solicitudes de patente por la suma de
of the above patent applications in consideration of

así como todos los derechos y prerrogativas que a ellas se refieren y corresponden sin
as well as all rights and privileges relating or corresponding thereto without
excepción de ninguna clase, pudiendo por consiguiente de hoy en adelante la cesionaria
exception of any kind, so that for the future the above mentioned assignee
ambas nombrada, considerarse única dueña de ellas como mejor conviniere a sus
may consider himself the only owner, with rights to trade or dispose as
intereses, sin que haya lugar a reclamo ulterior alguno al respecto por parte de
it may suit his interests, and no ulterior claim on the part of

JENAPHARM GMBH & CO KG

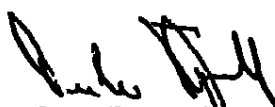
en ningún caso y en ningún

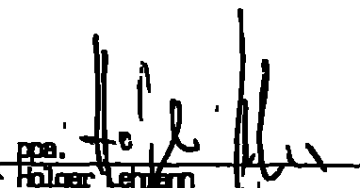
will be considered for any cause or at any time By this present document

tiempo Por el presente acto el adquirente acepta la transferencia y faculta asimismo a
the assignee accepts this assignment and appoints

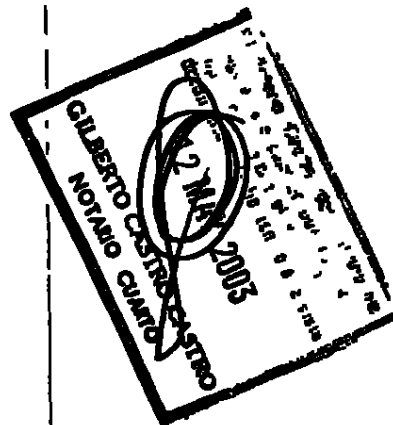
para que haga inscribir esta transferencia, pida los testimonios que se requieran y siga
to have the transfer recorded to file the necessary testimonials and prosecute
hasta su terminación los trámites de este asunto
this matter until its complete termination

Dado y firmado en


Dr. Dieter Taubert
Managing Director


ppa. Holger Lehmann
Head of Finance and Accounting

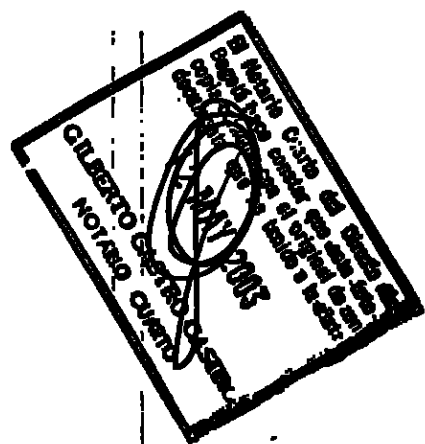
Jenapharm GmbH & Co. KG



1314
136

Listado adjunto a documento de transferencia

<u>Fecha de presentación</u>	<u>Acta No.</u>	<u>Título</u>
31.08.2000	00065517	Mesoprogestinas (Moduladores de Receptores de Progesterona) como componentes de anticonceptivos femeninos
31.08.2000	00065518	Mesoprogestinas (moduladores de receptor de progesterona) como componentes de composiciones utilizadas para la Terapia de Sustitución Hormonal (TRH)
31.08.2000	00065515	Mesoprogestinas (moduladores de receptores de progesterona) para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes



UR-Nr. 125 / 2003

State of Thüringen)
SS)
City of Jena)

On the 17th day of February, 2003 personally
appeared before me at Jenapharm GmbH &
Co. KG in 07745 JENA, Otto-Schott-Str. 15

1. Herr Dr. Dieter Wrich Alfred TAUBERT,
geb. am: 10. 01. 1952
wohnhaft in Weimar, und

both personally known to the undersigned.

I, as Notary Public, certify that above named persons per-
sonally acknowledged before me, that they executed
their signature on the reverse page of this document.

In accordance with Sec. 21 of the Federal Regulation
relating to the practice of Notaries Public, I hereby
hereby certify, that -

based on the certified copy (issued by the County
Court of GERA / Thüringen), dated: July 25, 2002
2002 of the commercial register - File No.: HR B 1388)
for Jenapharm GmbH & Co. KG and

based on the certified copy (issued by the County Court
of ERFURT / Thüringen), dated July 25, 2002
of the commercial register for Schering Verwaltungs-
gesellschaft mbH (File No.: HR B 8994),
Dr. Dieter TAUBERT - as its executive manager
("Geschäftsführer") has the right of its sole represen-
tation and that the company is authorized to represent
Jenapharm GmbH & Co. KG as its personally liable
partner and that Mr. Holger LEHMANN signed the
aforementioned document in his capacity as authorized
signatory (Prokurist) and as Head of Finance and
Accounting.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set
my hand and affixed my official seal the day and
year of this certificate first above written.

Jena, February 17, 2003

Freistaat Thüringen)
SS)
Stadt Jena)

Am 17. Februar des Jahres 2003 erschienen vor
mir in den Geschäftsräumen der Jenapharm
GmbH & Co. KG in 07745 Jena, Otto-Schott-Str.15

2. Holger LEHMANN
geb. am: 21. 12. 1949
geschäftsmässig: Otto Schott Str. 15, JENA

beide dem Notar von Person bekannt.

Als öffentlicher Notar bestätige ich hiermit, daß vorbe-
zeichnete Personen anerkannten, das umseitige Doku-
ment persönlich unterschrieben zu haben.

Gemäß § 21 Bundesnotarordnung bescheinige ich,
der Notar, aufgrund der von mir heute eingesehenen
Handelsregisterauszüge, nämlich

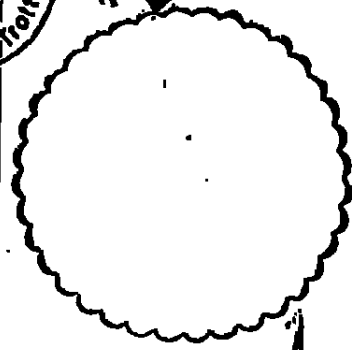
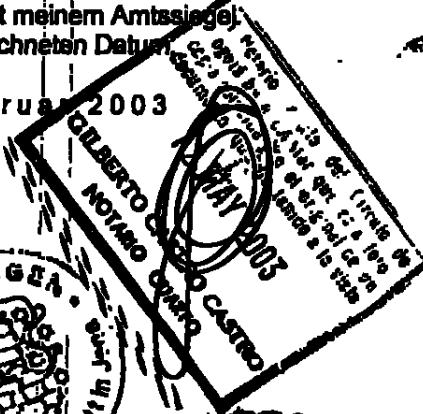
des vom Registergericht GERA beglaubigten Handelsre-
gisterauszuges vom 04. 07. 2002 zu HR A 1388
(für die Jenapharm GmbH & Co. KG) und

sowie aufgrund des vom Registergericht ERFURT be-
glaubigten Handelsregisterauszuges vom 25. 07. 2002
zu HR B 8994 (für die Schering Verwaltungsgesell-
schaft mbH) die Alleinvertretungsbefugnis der Herren
Dr. Dieter TAUBERT als Geschäftsführer der Schering
Verwaltungsgesellschaft mbH, die wiederum als per-
sönlich haftende Gesellschafterin die Jenapharm
GmbH & Co. KG vertritt und daß Herr Holger LEHMANN
das vorbezeichnete Dokument unterschrieb in seiner
Eigenschaft als Prokurist und als Head of Finance
and Accounting

Zum Zeichen dafür habe ich dies Dokument
unterschrieben und mit meinem Amtssiegel
versehen am vorbezeichneten Datum.

Jena, den 17. Februar 2003

Rüdiger W. Trott
Rüdiger W. TROTT
Notary Public - Notar
Leutragraben 2-4, 07743 JENA / Germany



133#
138

Apostille

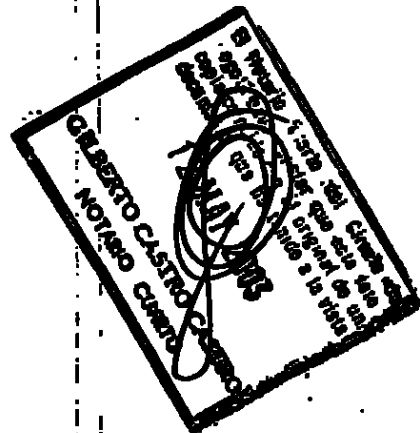
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Herrn Trott
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel des
Herrn Notar Rüdiger Trott

Bestätigt

5. in Gera
6. am 24.02.2003
7. durch Vizepräsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 E1 - 40/2003
9. Siegel:
10. Unterschrift:

Reinhard Maul
Reinhard Maul



134-2
139

Traducción Oficial del Alemán de la certificación, la nota de gastos y la apostilla adjuntas al Documento de Transferencia de Patentes suscrito entre la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG domiciliada en Jena, Alemania y la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín, Alemania.

Registro Notarial Número 125/2003

Estado de Thüringen, Ciudad de Jena

El día 17 de Febrero del 2003 ante el suscrito Notario comparecieron personalmente en las Oficinas de Jenapharm GmbH & Co. KG en 07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15

1. Sr. Dr. Dieter Erich Alfred TAUBERT,
nacido el 10.01.1952, domiciliado en Weimar, y
2. Holger LEHMANN, nacido el 21.12.1949,
con domicilio comercial en Otto Schott Str. 15, Jena

ambos conocidos personalmente por el suscrito notario.

En mi calidad de Notario certifico que las personas arriba mencionadas reconocieron haber firmado el documento adjunto.

De conformidad con el Artículo 21 de La Disposición Notarial Federal y luego de revisar la fotocopia autenticada del Registro Comercial HRA 1386 del Juzgado Municipal de Jena fechada el 04.07.2002 (a nombre de Jenapharm GmbH & Co. KG) y luego de revisar la fotocopia autenticada del Registro Comercial HRB 8894 del Juzgado Municipal de Erfurt fechada el 04.07.2002 (a nombre de Schering Verwaltungsgesellschaft),

certifico que el Señor Dr. Dieter TAUBERT está autorizado para representar individualmente a la compañía Schering Verwaltungsgesellschaft mbH, la cual a su vez representa como socia personalmente garante a la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG, y



135
140

que el Señor Holger LEHMANN firmó el documento adjunto en su calidad de Apoderado y Jefe de Finanzas y Contabilidad.

En testimonio de lo cual coloco aquí abajo mi firma y mi sello oficial en la fecha arriba escrita.

Jena, Febrero 17 del 2003

Rüdiger W. Trott, Notario Público
Leutgraben 2-4, 07743 Jena/Alemania
(Firma y Sello Oficial)

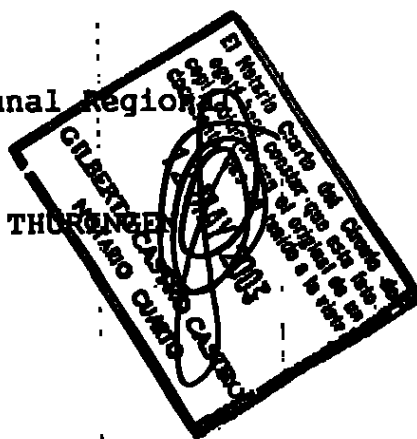
APOSTILLA

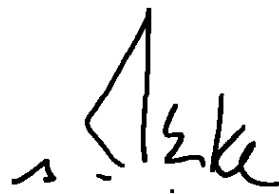
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Señor Trott
3. En su calidad de: Notario
4. Y lleva el sello: Del Señor Notario Rüdiger Trott

Confirmado

5. En: Gera
6. El día: 24.02.2003
7. Por: El Vicepresidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 910 El - 40/2003
9. Sello: Tribunal Regional Gera - THÜRINGEN
10. Firma: Reinhard Maul




ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minist. Justicia

MINISTERIO DE ECONOMIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL ESTADO

447637

Adolfo Wike

REGISTRO DE PROPIEDAD
LIBRE

2003 MAY -8 A 3:59

2003

REGISTRO DE PROPIEDAD
LIBRE

El Notario Cuarto del Cirro
Pepón hace constar que con la
copia coincide con el Acta del
documento que se le presenta a la vista
12 MAY 2003
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

10115-12

1369-
HIC

COLOMBIA

Documento de transferencia de patentes
Document of Assignment of Patents

La abajo firmante
the undersigned

JENAPHARM GMBH & CO KG

residente en
residing at

Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena - Alemania

propietaria de las solicitudes de patente indicadas en el listado adjunto
owner of the patent applications mentioned on the attached listing

declara por el presente, que cede, vende y transfiere en toda propiedad y dominio a
declare hereby that they cede, sell and transfer all rights of ownership to

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

domiciliada en Müllerstrasse 178 - 13353 Berlin - Alemania
residing at

las referidas solicitudes de patente por la suma de
of the above patent applications in consideration of

así como todos los derechos y prerrogativas que a ellas se refieren y corresponden sin
as well as all rights and privileges relating or corresponding thereto without
excepción de ninguna clase, pudiendo por consiguiente de hoy en adelante la cesionaria
exception of any kind, so that for the future the above mentioned assignee
ambas nombrada, considerarse única dueña de ellas como mejor conviniere a sus
may consider himself the only owner, with rights to trade or dispose as
intereses, sin que haya lugar a reclamo ulterior alguno al respecto por parte de
it may suit his interests, and no ulterior claim on the part of

JENAPHARM GMBH & CO KG

en ningún caso y en ningún

will be considered for any cause or at any time By the present document

tiempo Por el presente acto el adquirente acepta la transferencia y faculta asimismo a
the assignee accepts this assignment and appoints

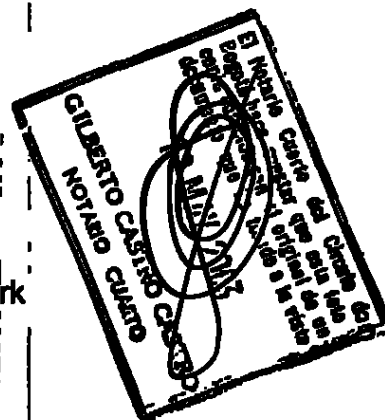
para que haga inscribir esta transferencia, pida los testimonios que se requieran y siga
to have the transfer recorded to file the necessary testimonials and prosecute
hasta su terminación los trámites de este asunto
this matter until its complete termination

Dado y firmado en

Schering Aktiengesellschaft

Dr. Schwarze
ppa
Confidential Clerk

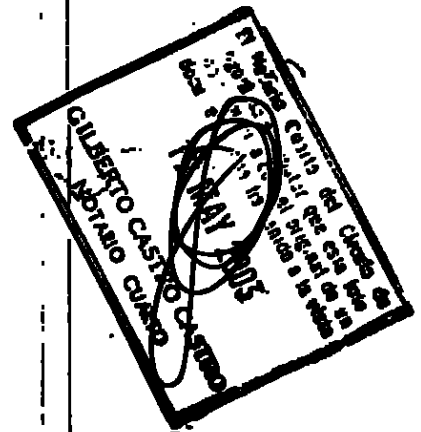
Dr. Klose
ppa
Confidential Clerk



137¹⁰
182

Listado adjunto a documento de transferencia

<u>Fecha de presentación</u>	<u>Acta No.</u>	<u>Título</u>
31.08.2000	00085517	Mesoprogestinas (Moduladores de Receptores de Progesterona) como componentes de anticonceptivos femeninos
31.08.2000	00085516	Mesoprogestinas (moduladores de receptor de progesterona) como componentes de composiciones utilizadas para la Terapia de Sustitución Hormonal (TRH)
31.08.2000	00085515	Mesoprogestinas (moduladoras de receptores de progesterona) para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes



13811-
1A3

Urkundenrolle-Nr. R 40/2003

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleisteten Unterschriften

des Herrn Dr. Norbert S c h w a r z,
geboren am 8. November 1943,

und des Herrn Dr. Walter K l o s e,
geboren am 26. Dezember 1952,

beide geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

- von Person bekannt -

beglaubige ich.

Zugleich bescheinige ich aufgrund heutiger Einsicht in die Akten des Handelsregisters beim Amtsgerichts Charlottenburg zur Geschäftsnummer HR B 283, daß die vorgenannten Herren Dr. Schwarz und Dr. Klose als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Berlin, 21. Januar 2003

Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I

Wegegebühr gem. § 58

Gebühr für die Vertreterbescheinigung gem. § 150

Schreibauslagen §§ 136, 152

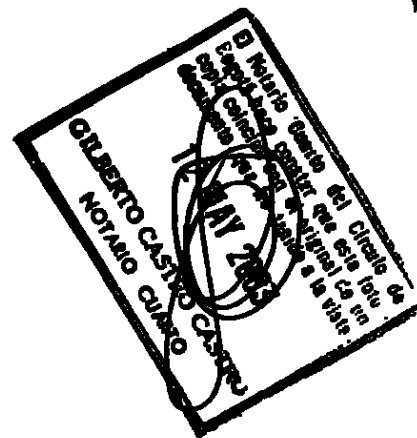
Postauslagen §§ 137, 152

16 % Mehrwertsteuer

Berlin, 21. Januar 2003

Notar

15,00 €
15,00 €
13,00 €
1,50 €
1,44 €
45,94 €
7,35 €
53,29 €



139 + E
144

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n

3. In seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel
des Notars

Bestätigt

in Berlin

6. am 28. Januar 2003

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101 a E - F. 149/2003

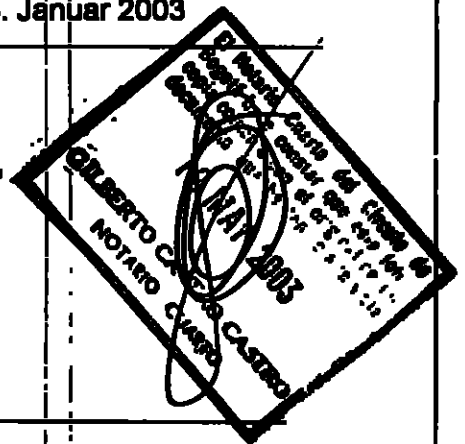
9. Regel

10. Unterschrift

Im Auftrage

(Kupfernagel)

Vorsitzender Richter am Landgericht



140-13
745

Traducción Oficial del Alemán de la certificación, la nota de gastos y la apostilla adjuntas al Documento de Transferencia de Patentes suscrito entre la compañía *Jenapharm GmbH & Co. KG* domiciliada en Jena, Alemania y la compañía *Schering Aktiengesellschaft* domiciliada en Berlín, Alemania.

Registro Notarial Número R 40/2003

Habiendo explicado la prohibición de participación conforme al Artículo 3 inciso 1 Numeral 1 de la Ley de Notarización, yo les pregunté a las participantes si existe algún impedimento en el sentido de dicha Ley. La respuesta fue negativa.

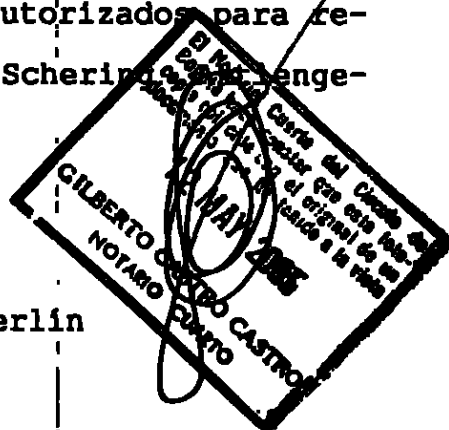
Autentico las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron ejecutadas en mi presencia y pertenecen al

Señor Dr. Robert Schwarz, nacido el 8 de Noviembre de 1943, y al Señor Dr. Walter Klose, nacido el 26 de Diciembre de 1952 ambos conocidos personalmente por el suscrito notario y domiciliados comercialmente en 13353 Berlín, Müllerstraße 178.

Al mismo tiempo, luego de la revisión hecha hoy en el Registro Comercial HRB 283 del Juzgado Municipal de Charlottenburg, certifico que los mencionados Señores Dr. Schwarz y Dr. Klose en su calidad de Apoderados se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la compañía *Schering Aktiengesellschaft* domiciliada en Berlín.

Berlín, 21 de Enero del 2003

Dimitri Rempen, Notario en Berlín
(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

14179
146Nota de gastos según Artículos 141,154 Disposición Impuestos:

Valor del negocio: 12.000,00 EUROS	
Impuesto Artículo 32, 45I Disp. Impuestos	15,00 EUROS
Impuesto Artículo 58 Disp. Impuestos	15,00 EUROS
Impuesto Artículo 150 Disp. Impuestos	13,00 EUROS
Impuesto Artículos 136, 152 Disp. Impuestos	1,00 EUROS
Impuesto Artículos 137, 152 Disp. Impuestos	1,44 EUROS
I.V.A. 16%	7,35 EUROS
Total:	53,29 EUROS

Berlín, 21 de Enero del 2003

Dimitri Rempen, Notario (firma)

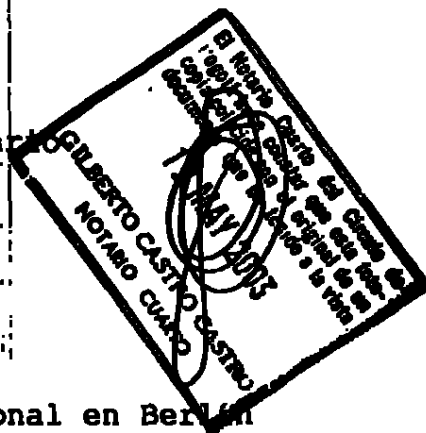
APOSTILLA

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

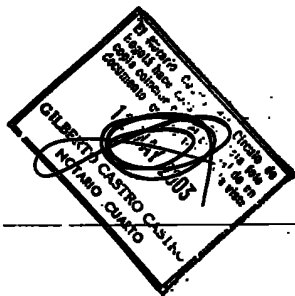
1. País: República Federal de Alemania
- Este documento público
2. Ha sido firmado por: Dimitri Rempen
3. En su calidad de: Notario
4. Y lleva el sello: Del mencionado Notario

Confirmado

5. En: Berlín
6. El día: 28 de Enero del 2003
7. Por: El Presidente del Tribunal Regional en Berlín
8. Bajo el No.: 9101 a E-F 149/2003
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL EN BERLIN
10. Firma: Por encargo: Kupfernagel,
Juez Presidente en el Tribunal Regional



Adolf Watzke
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
 Res. 8433 Minjusticia



MINISTERIO DE INTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

440631
Adolfo Castro
LASE

200 MAY - 3 4. 3 50
LASE

20

147
147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 14 de octubre de 2005

Apoderado: Gustavo Hollman Restrepo

Oficio: 00706

REFERENCIA: Radicación No. 0-65515

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆ Capítulo descriptivo folios 2 a 28, figuras, folios 31 a 34;
- ◆ Capítulo reivindicatorio, folios 29 y 30;
- ◆ 1° examen de forma, folio 41;
- ◆ Solicitud de la cual se reivindica prioridad, folios 50 a 102;
- ◆ 2° examen de forma folio 128;
- ◆ Solicitud del examen de patentabilidad, folios 131 y 132;

Objeto de la Invención:

La presente solicitud cuyo título es "MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA) PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE TRASTORNOS GINECOLOGICOS BENIGNOS HORMONA-DEPENDIENTES". El objeto de la solicitud es el uso de una progestina para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K 31/56.

Reivindicaciones de uso

De acuerdo con la legislación colombiana el uso que se reclama en las

relvindicaciones 1 a 8 (folio 29) no se considera para protección por patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina "... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología..."; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Continuando con la última parte del Artículo 14 "... (Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial." El hecho que se diga que el producto o el procedimiento tengan aplicación industrial no quiere decir que la aplicación industrial sea susceptible de patente.

Así mismo, citando completamente el artículo 19 este reza: " Se considerará que una **invención** (*léase producto o procedimiento*) es susceptible de aplicación industrial (*una característica de la invención*) cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier clase de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios." Esta diciendo que una invención, producto o procedimiento, debe servir para algo. En ningún momento se dice que un uso pueda ser protegido como patente.

El artículo 16 dice: " Los productos o procedimientos (*o sea, los inventos, nótese que nunca se refieren a nada diferente*) ya patentados comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el Artículo 21 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial." Nunca se refieren a una protección para el uso, como erróneamente se podría interpretar. Se trata de no conceder nueva patente a un invento (exclusivamente productos o procedimientos) al que se le ha encontrado nueva función, pero que se trata exactamente del mismo producto o procedimiento. Es decir, sí el compuesto, aparato, etc. o método ya está dentro del estado de la técnica, el hecho que se haya descubierto una nueva aplicación para el mismo compuesto, aparato, etc. o método, implica que no es merecedor de nueva patente, o que el nuevo uso le reestablezca la novedad. En ningún caso se dice que se está protegiendo el uso. Simplemente se dice que el producto o procedimiento ya está dentro del estado de la técnica y una utilización diferente no está contemplada para permitir conceder patente al producto o al procedimiento nuevamente.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la

144
249

sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

-La reivindicación 1 que reclama una composición farmacéutica es muy amplia y especulativa, puesto que los términos "un análogo o antagonista de GnRH", son características químicas de los compuestos, característica farmacológicas deseables de los compuestos; no son estructuras específicas e inequívocas; además en la descripción no aparecen sustentadas todas las estructuras que cumplen con esas características deseadas, y que realmente sobre todas se hubiera hecho ejemplos, por lo cual se considera que no están sustentadas enteramente en la descripción y por demás no está delimitado el alcance de la invención.

- La reivindicación 10 no clara, puesto el encabezado se refiere a una composición y el resto del texto, a tratamiento terapéutico, cuando lo correcto es definir técnicamente la composición como tal, no por su efecto a conseguir o por su uso.

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio. Reivindicaciones 1 a 11 de los folios 29 y 30, consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró el siguiente documento:

Item	Documento	Fecha de publicación	Titulo
D1	WO95209	10-agosto-1995	Treatmen of ovarian estrogen dependent conditions
D2	US5696133	09-dicembre-1997	Steroid receptor modulator compounds and methods

143
150

Evaluación de la novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*.

En la solicitud en estudio se reclama una composición que comprende un análogo o antagonista de GnRH y una mesoprogesterina.

-La anterioridad D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden un análogo o agonista de GnRH y un antiprogesterin, que es la característica técnica en que basa la novedad la solicitud en estudio, por lo tanto no se considera nuevo lo reclamado en la solicitud en estudio.

-La anterioridad D2 se conoce que aplican compuestos como por ejemplo medroxiprogesterona acetato un agonista sintético de progesterona y una estrona tal como esta descrito en el ejemplo 359, que demuestra que no es la primera vez que se prepara medicamentos, con la combinación que se reclama como nueva en la solicitud en estudio.

No	Documento:	Reivindicaciones afectadas:	Requisito afectado
D1		9,10, 11	NOVEDAD
D2	US5696133	9,10,11	NOVEDAD

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Unica n°.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

20 OCT. 2005

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1630	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
---------------------------	-----------------------------------

146'
151

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 38/00		A1	(11) International Publication Number: WO 95/20972
			(43) International Publication Date: 10 August 1995 (10.08.95)
(21) International Application Number: PCT/US95/01479		(81) Designated States: AM, AU, BE, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LV, MD, MG, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ).	
(22) International Filing Date: 2 February 1995 (02.02.95)			
(30) Priority Data: 08/191,631 4 February 1994 (04.02.94) US			
(71) Applicant: THE MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROADS [US/US]; 358 Mowbray Arch, Norfolk, VA 23507 (US).		Published <i>With international search report.</i>	
(72) Inventors: HODGEN, Gary, D.; 619 Mowbray Arch, Norfolk, VA 23507 (US). WILLAIMS, Robert, F.; 161 W. Leicester Avenue, Norfolk, VA 23503 (US). GROW, Daniel; 23 Falmouth Road, Longmeadow, MA 01106 (US).			
(74) Agents: MEILMAN, Edward, A. et al.; Ostrolenk, Faber, Gerb & Soffen, 1180 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).			
(54) Title: TREATMENT OF OVARIAN ESTROGEN DEPENDENT CONDITIONS			
(57) Abstract A method of treating an ovarian estrogen dependent condition such as endometriosis, uterine leiomyomata, PMS or DUB involving the administration of gonadotropin releasing hormone analog and the administration of antiprogesterin, which will provide a therapeutic method for long term treatment without rapid loss of bone density, as occurs using <u>GnRH analogs alone</u>.			

D 1

152
147

- 4 -

Kettel et al., *Fertil Steril*, 56(3):402, 1991; Murphy et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76(2):513, 1993. See also Gravanis et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60:156, 1986 and Wolf et al., *Fertil Steril*, 52:1055, 1989.

Premenstrual syndrome (PMS) and dysfunctional uterine bleeding (DUB) are also conditions which share a common cyclic hormonal requirement derived from the estrogen production of the ovaries.

Studies have been made on the use of a combination of a gonadotropin releasing hormone agonist (leuprolide) and progestin (medoxyprogesterone acetate) in the treatment of uterine leiomyomata. With concomitant treatment, the progestin was noted to reverse the effectiveness of the agonist-induced hypoestrogenism in decreasing nonmyoma volume, i.e., the treatment prevented the beneficial effects of the agonist treatment. When used in an add-back regimen, the progestin reduced hot flashes and urinary calcium loss but there was also a modest increase in total uterine volume, although not back to baseline values. See, Case et al, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76:1217, 1993.

It has now been discovered that a regimen of gonadotropin releasing hormone analog combined with an antiprogestin will act to alleviate the symptoms of

153
148

- 13 -

pharmaceutical methods or techniques as are presently or prospectively known to those skilled in the art.

The gonadotropin releasing hormone analog is administered for a period of time of at least 30 days which is sufficient to lower the circulating estrogen level in the blood to about 20 picograms per ml or less and preferably to lower the circulating estrogen level to at least about 10 picograms per ml or below, thereby simulating postmenopausal estrogen levels. At present, the analog administration is halted after about 6 months although it is possible this can be extended if a bone conserving amount of antiprogestin administration is begun in timely fashion. The preferred present length of administration of GnRH agonist is roughly three months.

The administration of the antiprogestin is commenced when the circulating estrogen level has fallen to 20 pg/ml or less, and preferably about 10 pg/ml or less. The antiprogestin administration period can overlap the gonadotropin releasing hormone analog administration period or can commence on cessation of GnRH analog administration or there can be a gap between administration intervals as long as the circulating estrogen level does not remain above about 20 pg/ml. The amount of antiprogestin is that which both inhibits estrogenic endometrial proliferation, i.e. an anti-

154
149



United States Patent [19]
Jones et al.

[11] **Patent Number:** **5,696,133**
[45] **Date of Patent:** ***Dec. 9, 1997**

[54] **STEROID RECEPTOR MODULATOR COMPOUNDS AND METHODS**

- [75] **Inventors:** Todd E. Jones, Solana Beach; Mark E. Goldman, San Diego; Charlotte L.F. Pooley, San Diego; David T. Winn, San Diego; James R. Edwards, San Diego; Sarah J. West, San Diego; Christopher M. Tegley, San Diego; Lin Zhi, San Diego; Lawrence G. Hamann, San Diego; Luc J. Farmer, La Jolla; Robert L. Davis, Santee, all of Calif.
- [73] **Assignee:** Ligand Pharmaceuticals Incorporated, San Diego, Calif.
- [*] **Notice:** The term of this patent shall not extend beyond the expiration date of Pat. No. 5,688,810.
- [21] **Appl. No.:** 465,556
- [22] **Filed:** Jun. 5, 1995

Related U.S. Application Data

- [63] **Continuation-in-part of** Ser. No. 363,529, Dec. 23, 1994, abandoned.
- [51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/47
- [52] **U.S. Cl.** 514/514; 514/242; 514/243; 514/246; 514/247; 514/248; 514/249; 514/250; 514/255; 514/256; 514/259; 514/267; 514/291; 514/292; 514/311; 514/312
- [58] **Field of Search** 546/153, 165, 546/166, 167, 173, 181; 514/311, 312, 314, 242, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 255, 256, 259, 267, 291, 292

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,562,970	4/1951	Thompson	99/8
2,661,277	9/1953	Mowry	71/25
2,989,963	6/1961	Hoffman	131/144
3,095,353	6/1963	Surgant	167/43
3,798,031	3/1974	Janssens et al.	96/1.8
3,830,647	8/1974	Janssens et al.	96/1.5
3,832,171	8/1974	Janssens et al.	96/1.5
3,833,400	9/1974	Matokawa	117/36.2
3,928,686	12/1975	Poot et al.	422/457
3,979,394	9/1976	Janssens et al.	260/283
4,380,634	4/1983	Atkins	546/89
4,682,258	9/1987	Raeberger	232/50
4,943,502	7/1990	Torsell et al.	430/58
4,956,372	9/1990	Kajima	514/311
5,147,844	9/1992	Weber et al.	503/227

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0260744	3/1983	European Pat. Off.
4316557	11/1992	Japan
535119	3/1977	U.S.S.R.

OTHER PUBLICATIONS

Database Crossfire, Beilstein Informationsysteme GmbH, BRN=680905, Shetlakman, et al., *J. Org. Chem. USSR*, vol. 9, 1973, pp. 2571-2576.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=143474, Topsom, *Journal of Organic Chemistry*, vol. 30, 1965, Easton US, pp. 3560-3561.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=18052, Ueda, *Yakugaku Zasshi*, vol. 57, 1937, pp. 312-316.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=185528, Hivety, et al., *Anal. Chem.*, vol. 27, 1935, pp. 100-101.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=384096, Diels, *Chemische Berichte*, vol. 35, 1902, Weinheim de, p. 3278.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=193508, 211894, Mosettig, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 57, 1935, DC US, p. 902.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=1129121, Atkins, R.L., *Journal of Organic Chemistry*, vol. 43, 1978, Easton US, pp. 1975-1980.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=1241334, 1682456, Ivanov, et al., *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, vol. 25, 1976, pp. 2069-2071.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=4800533, 4800630, 4804716, Ashwood, V.A., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 34, No. 11, 1991, Washington US, pp. 3261-3267.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=424721, Eastman Kodak, *Chem. Abstr.*, 1970, vol. 74, p. 32685.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=140265, Heliodoro, *Chem. Abstr.*, 1975, vol. 84, p. 74121.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=640834, Brown, *Journal of the Chemical Society*, 1964, Letchworth GB, pp. 3132-3140.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=390257, Liaka, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 15, 1972, Washington US, p. 1177.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=1565891, Jolidon, *Helvetica Chimica Acta*, vol. 60, 1977, Basel CH, pp. 978-1021.

Database Crossfire, Beilstein, BRN=266284, Cavallito, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 66, 1944, DC US, p. 1927.

Atkins, R. and Ellis, D., "Substituted Coumarins and Azacoumarins. Synthetics and Fluorescent Properties," *J. Org. Chem.*, vol. 43, No. 10 (1978).

Bisell, E., Mitchell, A., and Smith, R., "Synthetics and Chemistry of 7-Amino-4-(trifluoromethyl)coumarin and Its Amino Acid and Peptide Derivatives," *J. Org. Chem.*, vol. 45, No. 12 (1980).

(List continued on next page.)

Primary Examiner—C. Warren Ivy
Assistant Examiner—Evelyn Huang
Attorney, Agent, or Firm—Thomas H. Jurgensen; William L. Respass; James Scott Elmer

[57] **ABSTRACT**

Non-steroidal compounds which are high affinity, high selectivity modulators for steroid receptors are disclosed. Also disclosed are pharmaceutical compositions incorporating such compounds, methods for employing the disclosed compounds and compositions for treating patients requiring steroid receptor agonist or antagonist therapy, intermediates useful in the preparation of the compounds and processes for the preparation of the steroid receptor modulator compounds.

10 Claims, No Drawings

DZ

155
150

(EXAMPLE 147) (200 mg, 0.69 mmol) in 50 mL 2:1 ethyl acetate/ethanol at rt was added 10% Pd on C (approx 1 mol %), and the mixture was stirred under an atmosphere of H₂ for 4 h. The reaction mixture was then filtered, and concentrated under diminished pressure to give 201 mg (quant) of 7-tert-butyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylquinoline as a white oily solid. Data for (R/S)-7-tert-butyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylquinoline: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.02 (d, J=8.7, 1H, 5-H), 6.73 (br s, 1H, HNBoc), 6.39 (dd, J=2.2, 1H, 6-H), 6.29 (cor s, 1H, 8-H), 3.62 (br s, 1H, NH), 2.85 (ddq, J=12.5, 12.3, 6.4, 1H, 4-H), 1.70 and 1.39 [d of ABq, J_{AB}=12.8, J_A=5.5 Hz (3-H_{gem}), J_B=12.6 Hz (3-H_{gem}2H)], 1.49 [s, 9H, (CH₃)₃CO], 1.29 (d, J=6.7, 3H, 4-CH₃), 1.21 (s, 3H, 2-CH₃), 1-14 (s, 3H, 2-CH₃).

(R/S)-7-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylquinoline This compound was prepared by General Method 12 (EXAMPLE 147) from 7-tert-butyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylquinoline (150 mg, 0.51 mmol) to afford 98 mg (quant) of (R/S)-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylquinoline as a light reddish oil. Data for 7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylquinoline: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.92 (dd, J=8.0, 0.8, 1H, 5-H), 6.02 (dd, J=8.2, 2.3, 1H, 6-H), 5.77 (d, J=2.3, 1H, 8-H), 3.39 (br s, 3H, NH₂, NH), 2.81 (ddq, J=12.6, 12.3, 6.4, 1H, 4-H), 1.68 and 1.38 [d of ABq, J_{AB}=12.8, J_A=5.5 Hz (3-H_{gem}), J_B=12.5 Hz (3-H_{gem}2H)], 1.26 (d, J=6.7, 3H, 4-CH₃), 1.19 (s, 3H, 2-CH₃), 1,2,3,4-Tetrahydro-2,2,4-trimethyl-6-trifluoromethyl-8-pyridono[5,6-g]quinoline (Compound 260, structure 63 of Scheme XVIII, where R¹=R²=H, R³=trifluoromethyl, Y=NH) This compound was prepared by General Method 13 (EXAMPLE 147) from (R/S)-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylquinoline (98 mg, 0.51 mmol) and ethyl 4,4,4-trifluoroacetate (82 mL, 0.56 mmol, 1.1 equiv) to afford 66 mg (42%) of Compound 260 as a fluorescent-yellow solid. Data for Compound 260: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.32 (br s, 1H, CONH), 7.50 (s, 1H, 5-H), 6.64 (s, 1H, 7-H), 6.41 (s, 1H, 10-H), 4.55 [br s, 1H, (CH₂)₂CNH], 2.91 (ddq, J=12.6, 12.4, 6.3, 1H, 4-H), 1.76 and 1.41 [d of ABq, J_{AB}=12.8, J_A=5.5 Hz (3-H_{gem}), J_B=12.4 Hz (3-H_{gem}2H)], 1.37 (d, J=6.8, 3H, 4-CH₃), 1.22 (s, 3H, 2-CH₃).

EXAMPLE 161

1,2-Dihydro-2,2,4,9-tetramethyl-6-trifluoromethyl-8-pyridono[5,6-g]quinoline (Compound 261, structure 57 of Scheme XVI, where R¹=R²=H, R³=trifluoromethyl, R⁴=methyl)

To an oven-dried 50-mL r.b. flask containing Compound 247 (500.0 mg, 1.62 mmol) in 5 mL THF at 0° C. was added portion-wise sodium hydride (71.4 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 1.78 mmol, 1.10 equiv). After 30 min, iodomethane (101 mL, 1.62 mmol, 1.00 equiv) was added, and the mixture was allowed to warm to rt, and after 4 h, the reaction mixture was cooled to 0° C., and water (5 mL) was added. The reaction mixture was then diluted with 100 mL ethyl acetate, and the organic solution was washed with 50 mL brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate, gradient elution) afforded 497 mg (95%) of Compound 261 as a bright fluorescent-yellow solid. Data for Compound 261: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 (d, J=1.7, 1H, 5-H), 6.73 (s, 1H, 7-H), 6.28 (s, 1H, 10-H), 5.42 (s, 1H, 3-H), 4.36 [br s, 1H, (CH₂)₂CNH], 3.62 (s, 3H, NCH₃), 2.04 (d, J=1.2, 3H, 4-CH₃), 1.33 [s, 6H, 2-(CH₃)₂].

EXAMPLE 162

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethyl-8-trifluoromethyl-6-pyridono[5,6-g]quinoline (Compound 262, structure 70 of Scheme XVII, where R¹=R²=H, R³=trifluoromethyl, Y=NH) An alternative procedure for the Knorr reaction combined 7-amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (EXAMPLE 147) (131 mg, 0.70 mmol) and ethyl 4,4,4-trifluoroacetate (154 mL, 1.05 mmol, 1.5 equiv) with 0.5 mL polyphosphoric acid (PPA) in a 10-mL r.b. flask and the mixture was heated to 100° C. for 2 h. The cooled reaction mixture was diluted with 140 mL ethyl acetate, and the solution was washed with neutralized to pH 8 with 50 mL sat'd aqueous NaHCO₃. The layers were separated, and the organic phase was washed with 50 mL brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate, gradient elution) afforded 79 mg (37%) of Compound 247 along with 8 mg (4%) of Compound 262 as a fluorescent-yellow solid. Data for Compound 262: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.50 (br s, 1H, C=OCF₃NH), 7.33 (s, 1H, 5-H), 6.62 (s, 1H, 7-H), 6.17 (s, 1H, 10-H), 5.33 (s, 1H, 3-H), 4.21 [br s, 1H, (CH₂)₂CNH], 2.64 (s, 3H, 4-CH₃), 1.36 [s, 6H, 2-(CH₃)₂].

EXAMPLE 163

6-[Dichloro(ethoxy)methyl]-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-8-pyridono[5,6-g]quinoline (Compound 263, structure 57 of Scheme XVII, where R¹=R²=H, R³=dichloro(ethoxy)methyl, Y=O)

This compound was prepared by General Method 9 (EXAMPLE 238) from 1,2-dihydro-7-hydroxy-2,2,4-trimethylquinoline (EXAMPLE 138) (67 mg, 0.35 mmol) and ethyl 4,4,4-trichloroacetate (179 mg, 0.77 mmol, 2.2 equiv) to afford 30 mg (24%) of Compound 263 as a light orange solid. Data for Compound 263: R_f 0.28 (hex/EtOAc, 3:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.42 (q, J=7.2, 2H), 2.92 (m, 1H), 1.79 (dd, J=13, 5.1, 1H), 1.40 (m, 4H), 1.38 (d, J=6.6, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

EXAMPLE 164

5-(3-Furyl)-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-8-pyridono[5,6-g]quinoline (Compound 264, structure 57 of Scheme XVII, where R¹=R²=H, R³=3-furyl, Y=O)

This compound was prepared by General Method 9 (EXAMPLE 238) from 1,2-dihydro-7-hydroxy-2,2,4-trimethylquinoline (EXAMPLE 138) (120 mg, 0.62 mmol) and ethyl β-oxo-3-furanpropionate (227 mg, 1.25 mmol, 2 equiv) to afford 6.4 mg (3%) of Compound 264 as a light yellow solid. Data for Compound 264: R_f 0.30 (hex/EtOAc, 3:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (s, 1H), 7.76 (dd, J=9.5, 1.8, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.66 (d, J=1.7, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.95 (d, J=1.1, 3H), 1.34 (s, 6H).

EXAMPLE 165

1,2-Dihydro-1,2,2,4-tetramethyl-6-trifluoromethyl-8-pyridono[5,6-g]quinoline (Compound 265, structure 60 of Scheme XVI, where R¹=R²=R³=H, R⁴=trifluoromethyl, Y=O)

In a dry r.b. flask equipped with a magnetic stir bar was dissolved Compound 238 (50 mg, 0.162 mmol) and paraformaldehyde (48 mg, 1.62 mmol, 10 equiv) in glacial acetic acid (10 mL). To this bright yellow solution was added NaCNBH₃ (50 mg, 0.81 mmol, 5 equiv). The

156
151

5,696,133

159

(EXAMPLE 138) from 340 mg of 4-amino-2-methyl-3'-nitrobiphenyl. Approximately 10% of the reaction mixture was worked up and purified to afford 1.5 mg of Compound 304. Data for Compound 304: ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) 8.13 (m, 2 H), 7.76 (dd, J=8.9, 1.2, 1 H), 7.69 (t, J=15.9, 8.0, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H).

EXAMPLE 205

6-(5-Fluoro-2-methoxy-3-nitrophenyl)-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (Compound 305, structure 4 of Scheme II, where R¹=5-fluoro-2-methoxy-3-nitrophenyl) This compound was prepared by General Method 2 (EXAMPLE 9) from compound 9 (60 mg, 0.19 mmol) and 2-bromo-4-fluoro-6-nitroanisole (37 mg, 0.15 mmol). The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexane, 10:1) to afford 5 mg (8%) of Compound 305 as a yellow oil. Data for compound 305: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 (dd, J=7.3, 3.3, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 6.50 (d, J=8.3, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.01 (d, J=1.4, 1H), 1.33 (s, 6H).

EXAMPLE 206

6-(3-Chloro-2-methoxyphenyl)-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (Compound 306, structure 4 of Scheme II, where R¹=3-chloro-2-methoxyphenyl) This compound was prepared by General Method 2 (EXAMPLE 9) from compound 9 (60 mg, 0.19 mmol) and 2-bromo-6-chloroanisole (33 mg, 0.15 mmol). The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexane, 10:1) to afford 6 mg (8%) of Compound 306 as a yellow oil. Data for compound 306: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.0, 1H), 6.51 (d, J=8.3, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).

EXAMPLE 207

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethyl-6-(2,3,4-trifluorophenyl)quinoline (Compound 307, structure 4 of Scheme II, where R¹=2,3,4-trifluorophenyl) This compound was prepared by General Method 2 (EXAMPLE 9) from compound 9 (60 mg, 0.19 mmol) and 1-bromo-2,3,4-trifluorobenzene (0.11 mL, 0.93 mmol). The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexane, 10:1) to afford 30 mg (53%) of Compound 307 as white crystals. Data for compound 307: ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.13 (dt, J=8.2, 1.9, 1H), 6.58 (d, J=8.3, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.39 (s, 1H), 2.00 (d, J=1.3, 3H), 1.30 (s, 6H).

EXAMPLE 208

6-(3-Bromo-2-methylphenyl)-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (Compound 308, structure 4 of Scheme II, where R¹=3-bromo-2-methylphenyl) This compound was prepared by General Method 2 (EXAMPLE 9) from compound 9 (50 mg, 0.16 mmol) and 2,6-dibromotoluene (0.16 g, 0.64 mmol). The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexane, 10:1) to afford 27 mg (50%) of Compound 308 as a colorless glass. Data for compound 308: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.49 (d, J=8.3, 1H), 7.17 (d, J=6.9, 1H), 7.04 (t, J=7.7, 1H), 6.95 (d, J=1.9, 1H), 6.89 (dd, J=8.0, 1.9, 1H), 6.46 (d, J=8.0, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 1.97 (d, J=1.2, 3H), 1.32 (s, 6H).

160

EXAMPLE 209

7-Chloro-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-6-(3-nitrophenyl)quinoline (Compound 309, structure 83 of Scheme XXI, where R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=nitro, R⁶=chloro) 2-Chloro-4-amino-3'-nitrobiphenyl (structure 82 of Scheme XXI, where R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=nitro, R⁶=chloro). This compound was prepared by General Method 14 (EXAMPLE 191) from 3'-nitrobenzeneboronic acid (0.25 g, 1.5 mmol), 4-bromo-3-chloroaniline (0.21 g, 1.0 mmol), and (PPh₃)₄Pd (35 mg, 0.030 mmol) to afford 0.08 g (32%) of 2-chloro-4-amino-3'-nitrobiphenyl as an orange solid. Data for 2-chloro-4-amino-3'-nitrobiphenyl: ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) 8.29 (app t, J=2.0, 1H), 8.18 (dt, J=9.0, 1.2, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 1.2, 1H), 7.56 (t, J=8.0, 1H), 7.14 (d, J=8.2, 1H), 6.82 (d, J=2.2, 1H), 6.65 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 3.86 (br s, 2H).

7-Chloro-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-6-(3-nitrophenyl)quinoline (Compound 309, structure 83 of Scheme XXI, where R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=nitro, R⁶=chloro). This compound was prepared by General Method 8 (EXAMPLE 138) from 2-chloro-4-amino-3'-nitrobiphenyl (0.08 g, 0.3 mmol) to afford 15 mg (15%) of Compound 309 as an orange solid, in addition to 2 mg (2%) of Compound 310 (EXAMPLE 210) as an orange solid. The structures of Compounds 309 and 310 were secured by a.o.e. experiments. Data for Compound 309: ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) 8.77 (t, J=2.0, 1H), 8.21 (dt, J=9.0, 1.2, 1H), 7.88 (dd, J=6.6, 1.6, 1H), 7.71 (t, J=7.9, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).

EXAMPLE 210

5-Chloro-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-6-(3-nitrophenyl)quinoline (Compound 310, structure 83 of Scheme XXI, where R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=nitro, R⁶=chloro) This compound (2 mg, 2%) was obtained along with Compound 309 (EXAMPLE 209) as described above. Data for Compound 310: ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) 8.21 (d, J=1.4, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.81 (dt, J=8.8, 1.4, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.1, 1H), 6.71 (d, J=8.1, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.55 (d, J=1.3, 1H), 2.31 (d, J=1.3, 3H), 1.28 (s, 6H).

EXAMPLE 211

8-Chloro-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-6-(3-nitrophenyl)quinoline (Compound 311, structure 83 of Scheme XXI, where R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=nitro, R⁶=chloro)

3-Chloro-4-amino-3'-nitrobiphenyl (structure 82 of Scheme XXI, where R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=nitro, R⁶=chloro). This compound was prepared by General Method 14 (EXAMPLE 191) from 3-nitrobenzeneboronic acid (0.25 g, 1.5 mmol), 4-bromo-2-chloroaniline (0.21 g, 1.0 mmol), and (PPh₃)₄Pd (35 mg, 0.030 mmol) to afford a crude material which was used directly in the next step.

8-Chloro-1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-6-(3-nitrophenyl)quinoline (Compound 311, structure 83 of Scheme XXI, where R¹=R²=R³=R⁴=H, R⁵=nitro, R⁶=chloro). This compound was prepared by General Method 8 (EXAMPLE 138) from the crude biphenyl amine obtained above to afford 2 mg (1%) of Compound 311 as an orange solid. Data for Compound 311: ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) 8.48 (d, J=2.0, 1H), 8.11 (dd, J=8.0, 2.0, 1H), 8.04 (dd, J=6.6, 1.6, 1H), 7.67 (t, J=8.0, 1H), 7.55 (d, J=2.0, 1H), 7.40 (d, J=2.0, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

157
152

As can be seen in the Tables, Compounds 163, 191, 332 and 374 are highly selective PR agonists, while Compounds 124, 150, 328 and 455 are highly selective PR antagonists. Importantly, these PR antagonist Compounds show very little or no cross reactivity on GR, or any of the other tested steroid receptors. In contrast, the known PR antagonist, RU486, shows strong cross reactivity on both GR and AR, showing essentially equivocal potency as both a PR and GR antagonist. Thus RU486 may not be generally useful for long-term, chronic administration due to this undesirable GR cross reactivity. Furthermore, Compounds 255, 260, 417 and 437 of the present invention shows equivocal or better activity as AR antagonists than the known antagonist compound 2-OH-flutamide.

EXAMPLE 359

The effectiveness of selected compounds of the present invention as PR agonists was investigated in the well recognized uterine wet weight assay, as described in G. J. Marcus, "Mitosis in the rat uterus during the estrous cycle, early pregnancy and early pseudopregnancy", 10 *Biol. Reprod.*, 447 (1974); S. Sakamoto et al., "Effects of estrogen and progesterone on thymidine kinase activity in the immature rat uterus", 145 *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 711 (1983); and C. W. Hemmons and R. I. Dorfman, "Estrogens" (Ch. 2) and "Anti-estrogens" (Ch. 3), in *Methods in Hormone Research*, ed. R. I. Dorfman, Academic Press, New York, N.Y., pp101-130 (1969), the disclosures of which are herein incorporated by reference. Four to five week old, ovariectomized, Sprague-Dawley rats (Harian-Sprague-Dawley, Indianapolis, Ind.) were obtained 1 week after surgery and allowed to acclimate for an additional week after shipment. Compound 163, Compound 210, medroxyprogesterone acetate (MPA) (Sigma, St. Louis, Mo.) a synthetic progesterone agonist, and estrone (E1) (Sigma, St. Louis, Mo.) a synthetic estrogen agonist, were fully dissolved in purified sesame oil (Croda, Parsippany, N.J.). Animals were randomized into treatment groups (4 rats/group) and administered Compound 163, Compound 210, or MPA (0.3, 1.0 or 3.0 mg/rat, 0.5 mL volumes, oral, once a day for three days in the presence of estrone (10 µg/day, subcutaneous). Additional control groups of rats were administered estrone or vehicle (i.e. sesame oil) alone. Animals were sacrificed on the fourth day of the experiment. Upon necropsy, uterine wet weights were obtained, and are reported in Table 6 below.

TABLE 6

Mean uterine wet weights in presence of estrone (10 µg), MPA, a recognized PR agonist, and Compounds 163 and 210 of the present invention.

Group	E1 (µg)	MPA (mg)	Compd 163 (mg)	Compd 210 (mg)	Mean Uterine Wet Weight (mg)
Control	none	none	none	none	45
1	10	none	none	none	205
2	10	0.3	none	none	140
3	10	1.0	none	none	130
4	10	3.0	none	none	130
5	10	none	3.0	none	125
6	10	none	none	0.3	110
7	10	none	none	1.0	100
8	10	none	none	3.0	100

As can be seen in Table 6, estrone alone increased uterine wet weight 4-fold over control treated animals. MPA co-administered with estrone significantly decreased the uterine wet weight at doses of 0.3 mg, 1.0 mg, and 3.0

mg/rat. Compound 163 at a dosage of 3 mg/rat, decreased by approximately half, the mean uterine wet weight, as did Compound 210 at doses of 0.3 mg, 1.0 mg, and 3.0 mg/rat.

EXAMPLE 360

The activity of Compound 150 of the present invention as a PR antagonist was measured via an implantation assay, a recognized test of antiprogesterin activity, as described in F. H. Bronson, et al., "Reproduction", in *Biology of the Laboratory Mouse*, 2nd ed., pp 187-204, McGraw Hill, New York, N.Y. (1966), the disclosure of which is herein incorporated by reference. Virgin female mice (ICR strain) were caged with fertile males of the same strain overnight and examined the next morning for vaginal plugs (Day 1 of pregnancy). Mating was assumed to have taken place at 02.00 h. time 0.

The animals were treated orally with a known amount of the antiprogesterin, mifepristone (RU486) or Compound 150 daily between days 2 and 4 of pregnancy. Compound 150 was dissolved in sesame oil (50 mg/mL) and kept at room temperature before use. RU486 was first dissolved in 100% ethanol and diluted to a concentration of 10 mg/mL with sesame oil. Control animals received an equivalent volume of the control vehicle, sesame oil, alone.

The animals were sacrificed, and autopsies were carried out at Day 8 of pregnancy, and numbers of implantation sites counted and recorded, and are shown in Table 7 below. Each group consisted of between 5 and 7 animals.

TABLE 7

Percent pregnancy rate in mice in the presence of RU486 (mifepristone), a recognized PR antagonist, and Compound 150 of the present invention.

Group	RU486 (mg/day)	Compd 150 (mg/day)	Percent Pregnancy Rate
Control	none	none	100
1	1.0	none	0
2	none	2.5	50
3	none	5.0	0

As can be seen from Table 7, the control group of mice exhibited a pregnancy rate of one hundred. Administration of 1.0 mg/day of RU486 resulted in a pregnancy rate of zero, while administration of Compound 150 at 2.5 mg/day and 5.0 mg/day resulted in pregnancy rates of 50 and 0, respectively. In addition, the above noted effect on pregnancy rate of Compound 150 was reversed to the control level by the simultaneous injection of the known PR agonist Compound R5020 (promegestone; (17β)-17-methyl-17-(1-oxopropyl)estra-4,9-dien-3-one; New England Nuclear, Boston, Mass.) at a dose of 1.0 mg per day.

EXAMPLE 361

The activity of selected compounds of the present invention as AR antagonists was investigated in an immature castrated male rat model, a recognized test of the antiandrogen activity of a given compound, as described in L. G. Herthberger et al., 83 *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 175 (1953); P. C. Walsh and R. F. Gittes, "Inhibition of extratesticular stimuli to prostatic growth in the castrated rat by antiandrogens", 86 *Endocrinology*, 624 (1970); and B. J. Purr et al., "TCI 176.334: A novel non-steroidal, peripherally selective antiandrogen", 113 *J. Endocrinol.*, R7-9 (1987), the disclosures of which are herein incorporated by reference.

The basis of this assay is the fact that the male sexual accessory organs, such as the prostate and seminal vesicles,