

05



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

06-128285

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: " REGIMENES Y KITS CONTRACEPTICOS ANTAGONITAS DE RECEPTOR DE PROGESTERONA".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 31/404, 31/536, 31/537, A61P 15/18

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., Diciembre 21, 2006

55.

PETITORIO

00001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad 06-128285-00000-0000
 Feb 2006-12 21 15 55 01 Dep 2000 NUECREACIONES
 Tra 11 PATENTE/II
 E Ene 376 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folios 188

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE

☒

Patente de Invencion

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐

Capitulo II

2

SOLICITANTE
 (71)

Nombre WYETH
 Direccion Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 Estados Unidos de America
 Nacionalidad o Domicilio Nueva Jersey, Estados Unidos
 Lugar de Construcion Delaware, Estados Unidos
 Telefono Fax
 E-Mail

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
 CE ☐ Otro ☐
 Cual
 Numero

3

REPRESENTANTE
 O APODERADO

Nombre ALVARO CORREA ORDOÑEZ
 Direccion Avenida 82 No 10-82 Piso 6
 Telefono 634 1500 Fax 376 2211
 E-Mail office bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐
 CE ☐ Otro ☐
 Cual
 Numero 79 143 386 de Usaquen TP 20 281

4

INVENTOR (ES)
 (72)

Nombre GRUBB, Gary Sondermann, CONSTANTINE, Ginger Dale, FENSOME, Andrew, MCCOMAS, Casey Cameron, MELENSKI, Edward George, MARELLA, Michael Anthony y WROBEL, Jay Edward
 Direccion 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073, Estados Unidos, 212 Mine Road, Malvern, PA 19355, Estados Unidos, 779 Trephanny Lane, Wayne, PA 19480, Estados Unidos, 470 Springview Lane, Phoenixville, PA 19480, Estados Unidos, 112 Hamlock Drive, Collegeville, PA 19426, Estados Unidos, 2505 Noble Way, Limerick, PA 19468, Estados Unidos y 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, NJ 08848, Estados Unidos, respectivamente
 Nacionalidad o Domicilio Estadounidense, Estadounidense, Británico, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense y Estadounidense, respectivamente

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/023798

Fecha 08 JUL-05

Publicacion Internacional No WO 2006/017075

Fecha 18-FEB-06

6

Titulo (54)

REGIMENES Y KITS CONTRACEPTICOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA

7

Clasificacion Internacional (51)

A61K 31/404, 31/536, 31/537, A61P 15/18

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) Pais de Origen

US

US

(32) Fecha

07-JUL-04

29-ABR-05

(31) Numero de Solicitud

60/585 883

60/676 135

9

Comprobante de pago No 06-93058

Fecha 05-DIC-06

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

10

ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite 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 del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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 Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

CC 79143300 de Uaequén

TP 20281

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

FP 020
nnn003
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-128285-00000-0000
Fec 2006-12 21 15 55 01 Dep 2080 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTENYI
Ene 378 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION F8806 188

NIT 500176089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 66 93,059
FECHA DICIEMBRE 5 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA F80	VI. PAGOS
OSLANDO LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 JJ110 6	17247015	05/12/2006	62,126,119.19

***** CONCEPTO *****

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 J1-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,011.00
	TOTAL	\$ 463,000.00

CON. CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº _____

. 00004
4

TRADUCCION OFICIAL N° 011206 al español de un documento escrito en ingles, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c c N° 19 130 702 de Bogota, Traductor e Interprete Oficial inglés-español-inglés segun Resolucion N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Archivo No AM-101674L1USA
Patente

Cesion de Invencion

En consideracion del pago por la CESIONARIA a la CEDENTE de una contraprestación valida y suficiente cuyo recibo se acusa por medio del presente, las CEDENTES

- (1) Nombre Completo del Inventor Gary Sondermann Grubb
Residencia 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073
Ciudadania EE UU
- (2) Nombre Completo del Inventor Ginger Dale Constantine
Residencia 212 Mine Road, Malvern, PA 19355
Ciudadania EE UU

por medio del presente venda, cede y transfiere a la CESIONARIA

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL AL
Esp 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

y los sucesores, CESIONARIOS y representantes legales de la CESIONARIA, la totalidad del derecho, titulo e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los paises extranjeros, incluyendo todos los derechos a reivindicar prioridad con respecto a la invencion titulada

Régimen y kit contraceptivo antagonista del receptor de progesterona

e inventada por las CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, si los
hubiere

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los EE UU No 60/585 883
presentada el 07 de julio de 2004

[Tambien verifique si se estan cediendo solicitud(es) adicional(es)]

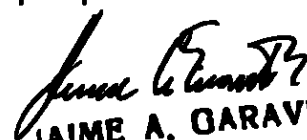
X y cualquier equivalente legal de las mismas en un pais extranjero

la fecha de presentacion y el numero de solicitud de dicha solicitud de los EE UU
cuando se conozca, se debe insertar arriba, incluyendo el derecho a invocar
prioridad, incluyendo todas y cada una de las mejoras divulgadas en la misma y
en todas las patentes obtenidas para dicha invencion a traves de la anterior
solicitud y cualquier solicitud provisional, no provisional, continuacion, divisional,
renovacion o sustitucion de la misma presentada postenormente y en cuanto a la
patente, cualquier re-expedicion o nuevo examen de la misma

Las CEDENTES por medio del presente acuerdan que no se ha hecho ni se
hara o suscribira ninguna cesion, venta, acuerdo o gravamen que pueda estar
en conflicto con esta cesion

Las CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para que haga solicitudes y para
que reciban patentes para dicha invencion en cualquiera de los mencionados
paises en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE o a su eleccion

Las CEDENTES acuerdan suscribir u obtener cualquier seguridad adicional
necesaria del titulo a dicha invencion y cualquier patente que pueda ser


JAIME A. GARAVITO B
INTERPRETE E INTERPRETE OFICIAL
Sec 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

nnng 6

expedida para la misma y a entregar en cualquier momento y a solicitud y
expensas de la CESIONARIA cualquier testimonio en cualquier derecho
preexistente que impida el patentamiento de la invencion, litigio o procedimiento
relacionado y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesarios o
convenientes para perfeccionar el titulo a dicho invento o cualquier patente que
pueda ser otorgada para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores,
CESIONARIOS u otros representantes legales y a suscribir, en cualquier
momento, a solicitud y expensas de la CESIONARIA, cualquier continuacion,
continuacion parcial, divisional, renovacion o sustitucion de la misma y en cuanto
a patentes a re-expedir o re-examinar las mismas, o cualesquier otras solicitudes
adicionales de patentes para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas
las cuales y cualquier patente que se expida se ceden por medio del presente a
la CESIONARIA y prestara todos los juramentos legales o declaraciones y hara
todos los actos legales requeridos para adquirirlos, sin compensacion adicional,
pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros
representantes legales

La CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y
cada una de las patentes de los Estados Unidos para dicho invento, que resulte
de cualquiera de las solicitudes a su CESIONARIA

(Firmado)
Gary Sondemann Grubb

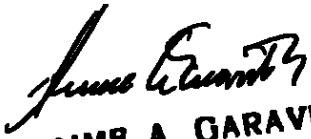
Julio 21, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaracion juramentada

Condado de Montgomery)


JAIME A GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 024 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

4

7

nnnn?

El 21 de junio de 2004, **Gary Sondermann Grubb**, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Cynthia J Tagliafen, Notario Publico

(Sello en tinta que dice "Sello notanal Cynthia J Tagliafen, Notario Publico, Collegeville Boro, Condado de Montgomery Mi comision vence el 19 de septiembre de 2006")

(Firmado)
Ginger Dale Constantine

Septiembre 15 de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaracion juramentada

Condado de Montgomery)

El 15 de septiembre de 2004, **Ginger Dale Constantine**, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Roxanne L Kelly, Notario Publico


JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE DE LA
Ley 634 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

(Sello en tinta que dice "Sello Notanal Roxanne L Kelly, Notario Publico, Upper Providence Twp , Condado de Montgomery Mi comision vence el 23 de noviembre de 2006")

(Aparece impreso escudo del Departamento de Comercio de los Estados Unidos de América)
Departamento de Comercio de los Estados Unidos
Oficina de Patentes y Marcas

5

nnnnn 8

Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas
Washington, D C 20231

(Codigo de barras)
(Sic) PTAS *700115833**

Septiembre 20, 2004
Howson and Howson
Cathy A Kodroff
Spring House Corporate Center
Box 457
Spring House, PA 19477

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos
Notificacion de Registro de Documento de Cesion

El documento adjunto ha sido registrado por la Division de Traspasos de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos Una copia completa en microfilmacion se encuentra disponible en la Oficina de Busquedas de Cesiones en el carrete y marco cuyo numero a los que se hace referencia mas adelante en este documento

Sirvase revisar toda la informacion que contiene esta notificacion La informacion contenida en esta notificacion de registro refleja los datos presentes en el Sistema de Traspasos de Patentes y Marcas Si encuentra errores o tiene preguntas concernientes a esta notificacion, puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en esta notificacion al 703-308-9723 Las solicitudes de correccion se envian a U S Patent and Trademark Office, Assignment Division, Box Assignments, CG-4, 1213 Jefferson Davis Hwy , Suite 320, Washington, D C 20231

Fecha de registro Sept 20, 2004

Carrete/Marco 015148/0473
Numero de paginas 4

Memorial Cesion de los intereses de la Cedente (Ver documento para detalles)

Cedente

Fecha del documento

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE DE OFICIA
Bo. 034 de Enero 11 de 1963
MINISTERIO DE JUSTICIA

6 9
nnnng

Grubb, Gary Sondermann

Julio 21, 2004

Cedente
Constantine, Ginger Dale

Fecha del documento
Septiembre 15, 2004

Cesionaria
Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

Numero de serie 60585883

Fecha de presentacion Julio 07,
2004

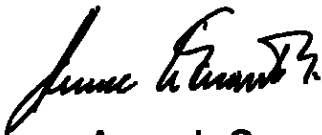
Numero de patente

Fecha de expedicion

Titulo Regimen y kit contraceptivo antagonista del receptor de progesterona

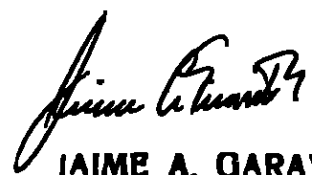
(Aparece sello en tinta que dice "Septiembre 21, 2004")

La anterior es traduccion fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina
para su confrontacion



Jaime Armando Garavito Burgos
c c N° 19 130 702 de Bogota
Traductor e Interprete Oficial segun Resolucion N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 64810



JAIME A. GARAVITO B

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Em 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

nnn10 10

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNORS

(1) Full Name of Inventor Gary Sondermann Grubb
Residence 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073
Citizenship US

(2) Full Name of Inventor Ginger Dale Constantine
Residence 212 Mine Road, Malvern, PA 19355
Citizenship US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey, 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries including all rights to claim priority in and to the invention entitled
Progesterone Receptor Antagonist Contraceptive Regimen and Kit

and invented by ASSIGNORS and the following additional inventors, if any

and which is found in U S Provisional Application No 60/585,883 filed on July 7, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U S application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional nonprovisional, continuation, divisional renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof

ASSIGNORS hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment

ASSIGNORS authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR s name at its election

ASSIGNORS covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE

Gary Sondermann Grubb
Gary Sondermann Grubb

21 JULY 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania)
as

County of Montgomery)

On the 21 day of July 2004, Gary Sondermann Grubb personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth

[Signature]
Notary Public

NOTARIAL SEAL
CYNTHIA J. TAGLIAFERI Notary Public
Collegeville Boro Montgomery County
My Commission Expires September 19 2006

00012

12

Ginger Dale Constantine

Date

9/15/04

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery }

On the 15th day of Sept 2004, Ginger Dale Constantine personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth

Roxanne L Kelly
Notary Public

NOTARIAL SEAL
ROXANNE L KELLY Notary Public
Upper Providence Twp Montgomery County
My Commission Expires Nov 23 2008



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington D C 20231

00013
13



SEPTEMBER 20, 2004

PTAS

700115833A

HOWSON AND HOWSON
CATHY A KODROFF
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF
THE U S PATENT AND TRADEMARK OFFICE A COMPLETE MICROFILM COPY IS
AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER
REFERENCED BELOW

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE THE
INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA
PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM IF YOU SHOULD
FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY
CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723
PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO U S PATENT AND TRADEMARK OFFICE,
ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY,
SUITE 320, WASHINGTON, D C 20231

RECORDATION DATE 09/20/2004

REEL/FRAME 015148/0473
NUMBER OF PAGES 4

BRIEF ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS)

ASSIGNOR

GRUBB, GARY SONDERMANN

DOC DATE 07/21/2004

ASSIGNOR

CONSTANTINE, GINGER DALE

DOC DATE 09/15/2004

ASSIGNEE

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

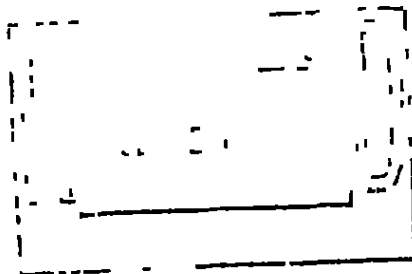
SERIAL NUMBER 60585883

FILING DATE 07/07/2004

PATENT NUMBER

ISSUE DATE

TITLE PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONIST CONTRACEPTIVE REGIMEN AND KIT



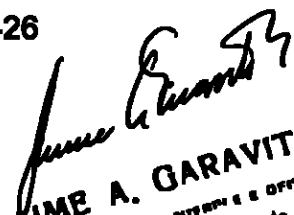
TRADUCCION OFICIAL N° 041206 al español de un documento escrito en ingles, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c c N° 19 130 702 de Bogota, Traductor e Interprete Oficial ingles-español-ingles segun Resolucion N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la Republica de Colombia

Archivo No AM-101674L2
Patente

Cesion de Invencion

En consideracion del pago por la CESIONARIA a la CEDENTE de una contraprestacion valida y suficiente cuyo recibo se acusa por medio del presente, la CEDENTE

- (1) Nombre Completo del Inventor Gary Sondermann Grubb
Residencia 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073
Ciudadania EE UU
- (2) Nombre Completo del Inventor Ginger Dale Constantine
Residencia 212 Mine Road, Malvern, PA 19355
Ciudadania EE UU
- (3) Nombre Completo del Inventor Andrew Fensome
Residencia 779 Trephanny Lane, Wayne, Pensilvania 190807
Ciudadania Reino Unido
- (4) Nombre Completo del Inventor Casey Cameron McComas
Residencia 470 Springview Lane, Phoenixville, Pensilvania 19460
Ciudadania EE UU
- (5) Nombre Completo del Inventor Edward George Melenski
Residencia 1112 Hemlock Drive, Collegeville, Pensilvania 19426
Ciudadania EE UU
- (6) Nombre Completo del Inventor Michael Anthony Marella
Residencia 2505 Noble Way, Limerick, Pensilvania 19468
Ciudadania EE UU
- (7) Nombre Completo del Inventor Jay Edward Wrobel
Residencia 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, Nueva Jersey 08648
Ciudadania EE UU


JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

por medio del presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA

2
nnn15
15

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, la totalidad del derecho, título e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos a reivindicar prioridad con respecto a la invención titulada

Regímenes y kits contraceptivos antagonistas del receptor de progesterona

e inventada por la CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los EE UU No 60/676 135 presentada el 29 de abril de 2005

___ yo/nosotros, el CEDENTE que firma abajo, por medio del presente autorizo(amos) y solicito(amos) insertar ambas el número de la solicitud y fecha de presentación, cuando se conozcan

[También verifique si se están cediendo solicitud(es) adicional(es)]

X y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero

incluyendo el derecho a invocar prioridad, incluyendo todas y cada una de las mejoras divulgadas en la misma y en todas las patentes obtenidas para dicha invención a través de la anterior solicitud y cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustitución de la misma


JAIME A GARAVITO B
REGISTRO E INTERIOR E OFICIA
No. 024 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

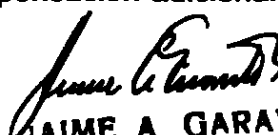
3
16
nnnng

presentada postenormente y en cuanto a la patente, cualquier re-expedicion o nuevo examen de la misma

La CEDENTE por medio del presente acuerda que no se ha hecho ni se hara o suscribira ninguna cesion, venta, acuerdo o gravamen que pueda estar en conflicto con esta cesion

La CEDENTE autoriza a la CESIONARIA para que haga solicitudes y para que reciban patentes para dicha invencion en cualquiera de los mencionados paises en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE o a su eleccion

La CEDENTE acuerda suscribir u obtener cualquier garantia adicional necesana del titulo a dicha invencion y cualquier patente que pueda ser expedida para la misma y a entregar en cualquier momento y a solicitud y expensas de la CESIONARIA cualquier testimonio en cualquier derecho preexistente que impida el patentamiento de la invencion, litigio o procedimiento relacionado y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesanos o convenientes para perfeccionar el titulo a dicho invento o cualquier patente que pueda ser otorgada para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionanos u otros representantes legales y a suscribir, en cualquier momento, a solicitud y expensas de la CESIONARIA, cualquier continuacion, continuacion parcial, divisional, renovacion o sustitucion de la misma y en cuanto a patentes a re-expedir o re-examinar las mismas, o cualesquier otras solicitudes adicionales de patentes para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales y cualquier patente que se expida se ceden por medio del presente a la CESIONARIA y prestara todos los juramentos legales o declaraciones y hara todos los actos legales requendos para adquirnrlos, sin compensacion adicional,


JAIME A GARAVITO B
RADUCCION E INSCRIPCION OFICIAL
del 036 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

4 17
00017

pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales

La CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las patentes de los Estados Unidos para dicho invento, que resulte de cualquiera de las solicitudes a su CESIONARIA

(Firmado)
Gary Sondermann Grubb

Junio 9, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaracion juramentada

Condado de Montgomery)

El 9 de junio de 2004, Gary Sondermann Grubb, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describe en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Judith A Johnston, Notario Publico

(Sello en tinta que dice "Sello notarial Judith A Johnston, Notario Publico, Upper Providence Twp , Condado de Montgomery Mi comision vence el 12 de septiembre de 2006")

(Firmado)
Ginger Dale Constantine

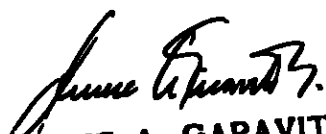
Junio 9, 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaracion juramentada

Condado de Montgomery)


JAIME A GARAVITO B
ABOGADO EN LEY Y OFICIAL
Por Ley 034 de Enero 11 de 1989
MINISTERIO DE JUSTICIA

El 9 de junio de 2004, Ginger Dale Constantine, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Judith A Johnston, Notario Publico

(Sello en tinta que dice "Sello notarial Judith A Johnston, Notario Publico, Upper Providence Twp , Condado de Montgomery Mi comision vence el 12 de septiembre de 2006")

(Firmado)
Andrew Fensome

Junio 6, 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaracion juramentada

Condado de Montgomery)

El 6 de junio de 2004, Andrew Fensome , comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Judith A Johnston, Notario Publico


JAIME A GARAVITO B
ABOGADO E INTERPRETE OFICIAL
Por QJ4 de Enero 11 de 1989
MINISTERIO DE JUSTICIA

(Sello en tinta que dice "Sello notarial Judith A Johnston, Notario Publico, Upper Providence Twp , Condado de Montgomery Mi comision vence el 12 de septiembre de 2006")

(Firmado)
Casey Cameron McComas

Junio 6, 2005
Fecha

• ~~በጥገና~~

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaracion juramentada

Condado de Montgomery)

El 6 de junio de 2005, Casey Cameron McComas, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Judith A Johnston, Notario Publico

(Sello en tinta que dice "Sello notanal Judith A Johnston, Notano Publico,
Upper Providence Twp , Condado de Montgomery Mi comision vence el 12 de
septiembre de 2006")

(Firmado)
Edward George Malenski

Junio 6, 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)

Declaracion juramentada

Condado de Montgomery)

El 6 de junio de 2005, Edward George Malenski, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Judith A Johnston, Notario Publico

Jaime A. Garavito B
JAIME A. GARAVITO B
 TRABAJADOR E INTERINO E OF. A
 Em 034 do Livro II de 1963
 MINISTERIO DE JUSTICIA

7 20
100020

Junio 2, 2005
Fecha

Declaracion juramentada

El 2 de junio de 2005, Michael Anthony Marella, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Sello en tinta que dice "Sello notarial Judith A Johnston, Notario Publico,
Upper Providence Twp , Condado de Montgomery Mi comision vence el 12 de
septiembre de 2006")

Junio 6, 2005
Fecha

Declaracion juramentada

Jaime A. Garavito B.
JAIME A GARAVITO B
IN-DEUSTOR E INTERNO, E OFICIA
Bos 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

El 6 de junio de 2005, Jay Edward Wrobel, comparecio personalmente ante mi, a quien conozco como la persona descrita en el anterior instrumento y quien

suscribio el mismo y reconocio haberlo suscrito en forma libre y espontanea para los fines consignados en el

(Firmado) Judith A Johnston, Notano Publico

(Sello en tinta que dice "Sello notanal Judith A Johnston, Notano Publico, Upper Providence Twp , Condado de Montgomery Mi comision vence el 12 de septiembre de 2006")

La anterior es traduccion fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontacion



Jaime Armando Garavito Burgos
c c N° 19 130 702 de Bogota
Traductor e Interprete Oficial segun Resolucion N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 64880



JAIME A GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE
N° 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

non22

22

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged
ASSIGNOR

(1) Full Name of Inventor Gary Sondermann Grubb
Residence 825 Briarwood Road, Newtown Square, Pennsylvania, 19073
Citizenship US

(2) Full Name of Inventor Ginger Dale Constantine
Residence 212 Mine Road, Malvern, Pennsylvania, 19355
Citizenship US

(3) Full Name of Inventor Andrew Fensome
Residence 779 Trophanny Lane, Wayne Pennsylvania, 19087
Citizenship United Kingdom

(4) Full Name of Inventor Casey Cameron McComas
Residence 470 Springview Lane, Phoenixville, Pennsylvania, 19460
Citizenship US

(5) Full Name of Inventor Edward George Melenski
Residence 112 Hemlock Drive, Collegeville Pennsylvania, 19426
Citizenship US

(6) Full Name of Inventor Michael Anthony Marella
Residence 2505 Noble Way, Limerick, Pennsylvania, 19468
Citizenship US

(7) Full Name of Inventor Jay Edward Wrobel
Residence 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, New Jersey, 08648
Citizenship US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled
PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS, CONTRACEPTIVE REGIMENS, AND KITS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any

and which is found in U S Provisional Application No 60/676,135 filed on April 29, 2005

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE

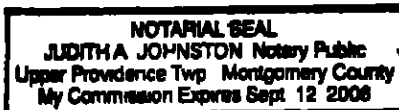
Gary Sonderrmann Grubb
Gary Sonderrmann Grubb

9 JUNE 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery }
ss

On the 9th day of JUNE 2005, Gary Sonderrmann Grubb personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, or his own free will and for the purposes set forth



Judith A. Johnston
Notary Public

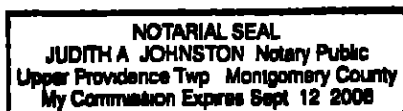
Ginger Dale Constantine
Ginger Dale Constantine

9 June 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery }
ss

On the 9th day of JUNE 2005, Ginger Dale Constantine personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that she executed the same, of her own free will and for the purposes set forth



Judith A. Johnston
Notary Public

A. Fensome
Andrew Fensome

6th June 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss

On the 6th day of JUNE 2005, Andrew Fensome personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth



Judith A Johnston
Notary Public

Casey Cameron McComas
Casey Cameron McComas

6.6.05
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss

On the 6th day of JUNE 2005, Casey Cameron McComas personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth



Judith A Johnston
Notary Public

Edward George Melenski
Edward George Melenski

6-6-05
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery }
ss

On the 6th day of JUNE 2005, Edward George Melenski personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth



Judith A. Johnston
Notary Public

Michael Anthony Marella
Michael Anthony Marella

6/2/05
Date

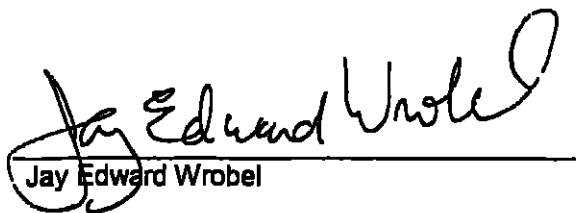
ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery }
ss

On the 2nd day of JUNE 2005, Michael Anthony Marella personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth



Judith A. Johnston
Notary Public


Jay Edward Wrobel

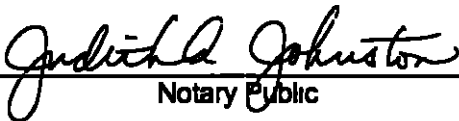
June 6, 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss

On the 6th day of JUNE 2005, Jay Edward Wrobel personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth




Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
16 February 2006 (16.02.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/017075 A1(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/404
31/536 31/537 A61P 15/15(21) International Application Number
PCT/US2005/023796

(22) International Filing Date 6 July 2005 (06.07.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/585 883 7 July 2004 (07.07.2004) US
60/676 135 29 April 2005 (29.04.2005) US(71) Applicant (for all designated States except US) WYETH
[US/US] Five Grindstone, Madison NJ 07940 (US)

(72) Inventors and

(75) Inventor/Applicants (for US only) GRUBB Gary
Sondermann [US/US] 825 Briarwood Road Newtown
Square PA 19073 (US); CONSTANTINE Ginger Dirk
[US/US] 212 Mint Road Milverton PA 19355 (US);
FENSONIF Andrew [GB/US] 77th Trephann Lane
Wyma PA 19460 (US); MCCOMAS Chris Cameron
[US/US] 470 Springview Lane Phoenixville PA 19460
(US); MFI FNSKI Edward, George [US/US] 112 Hem
lock Drive Collegeville PA 19426 (US); MAREI LA
Michael Anthony [US/US] 2505 Noble Way Lancaster
PA 19468 (US); WROBFI, Jay Edward [US/US] 15
Rosemead Lane Lawrenceville NJ 08645 (US)(74) Agent KODROFF Cathy A Howson and Howson c21
Northtown Road Suite 200 Spring House Corporate Center
PO Box 457 Spring House PA 19477 (US)(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available) AE AG AL AM
AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN
CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI
GB GD GI GH GM HN HU ID IL IN IS JP KE
KG KM KP KR KZ LC LK LR LS LI LU LV MA
MD MG MK MN MW MX MZ NA NG NI NO NZ
OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL
SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC
VN YU ZA ZM ZW(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW GH
GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM
ZW) Eurasian (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM)
European (AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI
FR GB GR HU IE IS IT LI LU LV MC NL PT
RO SE SI SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA
GN GQ GW ML MR NE SN TD TG)

Published

— with international search report

For two letter codes and other abbreviations refer to the Guide
and Notes on Codes and Abbreviations appearing at the begin
ning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 2006/017075 A1

(54) Title PROGESTIN RECEPTOR ANTAGONIST CONTRACEPTIVE REGIMENS AND KITS

(57) Abstract A method of contraception is provided which involves delivery of 21 to 27 consecutive days of one or more PR
antagonists in the absence of a progestin, estrogen, or other steroid compound, followed by 1 to 7 days without any active agent.
Also described is a pharmaceutically useful kit to facilitate delivery of this regimen.

nnn29

29

PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONIST CONTRACEPTIVE REGIMENS AND KITS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The use of a progesterone receptor (PR) antagonist (RU-486 or mifepristone) as a contraceptive was first reported in 1985 with very little research reported on other PR antagonists as a contraceptive. Over the past 19 years, the research has been carried on by academic groups and not-for-profit agencies (e.g. World Health Organization (WHO) and National Institutes of Health (NIH)). There has been a trend toward the use of lower doses of mifepristone. While many different regimens have been tested, the continuous administration of mifepristone has been the most reliable for inhibiting ovulation.

The efficacy of continuous dosing of mifepristone has been evaluated by assessing ovulation rates. Continuous administration of low doses of mifepristone (2-10 mg) has been shown to prevent ovulation in two studies: Spitz IM *et al*, *Fert & Steril* 59 (5) 971-975, (May 1993) and Ledger *et al* *Hum Reprod* 7(7) 945-950 (August 1992) over one treatment cycle with a small number of subjects of about 5 per dose group. A continuous dose of 1 mg appeared to prevent ovulation in one study of 11 subjects (Batista *et al*, *Am J Obstet Gynecol* 167(10) 60-65 (July 1992)) but not in another study with 5 subjects (Croxatto *et al* *Hum Reprod* 8(1) 201-207 (February 1993)). In the first study (Croxatto *et al* *Hum Reprod* 13(4) 793-798 (April 1998)) to administer mifepristone continuously for longer than one cycle, 14 of 21 women ovulated at least once during the 3-month treatment with 1 mg mifepristone daily.

The second study of mifepristone given continuously to inhibit ovulation was done with 2 and 5 mg of mifepristone (Brown *et al*, *J Clin Endocrinol Metab* 87(1) 63-70 (January 2002)) at two clinical sites. In the Edinburgh site, ovulations occurred in 9.6% and 5.2% of cycles with 2 and 5 mg, respectively, over 4 months of treatment. In the Shanghai clinical site, ovulations occurred in 2.5% and 1.2% of cycles with 2 and 5 mg, respectively. These low ovulation rates are comparable to those seen for some low-dose standard oral contraceptives (OCs) containing a progestin and estrogen. Since these standard OCs are given in a 21-day cycle

00030 30

followed by 7 days of placebo it is expected that a PR antagonist with a low ovulation rate could also be administered in a similar regimen and provide good contraceptive effectiveness

When given for more than one cycle a continuous regimen of mifepristone increases the occurrence of amenorrhea Brown et al cited above (2002) found that in subjects treated for 4 months with 2 and 5 mg of mifepristone the occurrence of amenorrhea was 65% and 88% respectively at the Edinburgh site and 90% for both doses, at the Shanghai site All subjects reported a menstrual bleed within 3 weeks after stopping the 4 months of treatment This high rate of amenorrhea is unacceptable to many women who want to have a monthly menstrual bleed

What is needed are methods of contraception that avoid amenorrhea

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the invention provides a contraceptive regimen that involves delivery of a PR antagonist as the sole active agent for 21 to 27 days consecutively followed by 1 to 7 days in which no effective amount of an active agent is delivered During these 1 to 7 days, a placebo may be administered Generally, within 2 to 3 days following the completion of the first phase (within the period in which no PR antagonist is delivered), menstruation occurs

In a further aspect, the invention provides pharmaceutically useful kits for administering the regimen and compounds of the invention

Other aspects and advantages of the invention will be readily apparent from the following detailed description of the invention

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

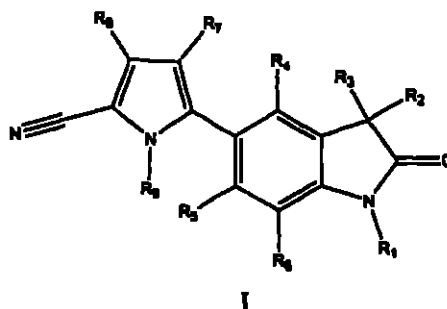
In one aspect, the present invention provides a method of contraception in a female of child-bearing age This method is particularly useful for females seeking to avoid amenorrhea In this method an PR antagonist, or combination of PR antagonists, is delivered for a period of consecutive days as the sole active (i.e., anti-contraceptive) agent in order to prevent ovulation

A PR antagonist can be any compound that binds to the PR receptor and inhibits the activity of progestational agents In this disclosure, the terms anti-

00021 31

progestational agents and progesterone receptor antagonists are understood to be synonymous

Examples of PR antagonists that are useful in contraception and in the contraceptive regimens of the invention include compounds of formula I



5

wherein, R_1 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, C_3 - C_6 alkenyl, or C_3 - C_6 alkynyl, R_2 and R_3 are independently selected from among hydrogen, alkyl, or substituted alkyl, or R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ where n is 0 (i.e., a chemical bond), 1, 2, or 3, R_4 is hydrogen or halogen, R_5 is hydrogen, R_6 is hydrogen or halogen, R_7 is hydrogen, alkyl, or halogen, R_8 is hydrogen, R_9 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, or $COOR^A$, and R^A is alkyl, or substituted alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug, or a tautomer thereof

15 In one embodiment, R_1 is hydrogen or alkyl and R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ where n is 1 or 2. In another embodiment, R_2 or R_3 , or both, are a C_1 to C_6 alkyl. For example, either R_2 or R_3 or both can be ethyl. In another example, R_2 or R_3 , or both, are methyl. In another embodiment, R_9 is a substituted or unsubstituted C_1 to C_6 alkyl. For example, R_9 can be methyl or ethyl. In another example, R_9 is C_1 to C_2 substituted with a phenyl. In still another embodiment, R_9 is $COOR^A$. In one example, R^A is tert-butyl.

20

In another embodiment, where the structure contains a halogen, the halogen is a F. However, other halogens e.g., Cl, I, or Br, may be selected. In one embodiment, R_6 is F. In another embodiment, R_4 is F.

In a further embodiment, where R_1 and/or R_9 are substituted alkyl, the alkyl is substituted with a halogen, nitrile, or benzene ring. In one embodiment, where R_1 is a cycloalkyl, it is C_1 to C_6 alkyl.

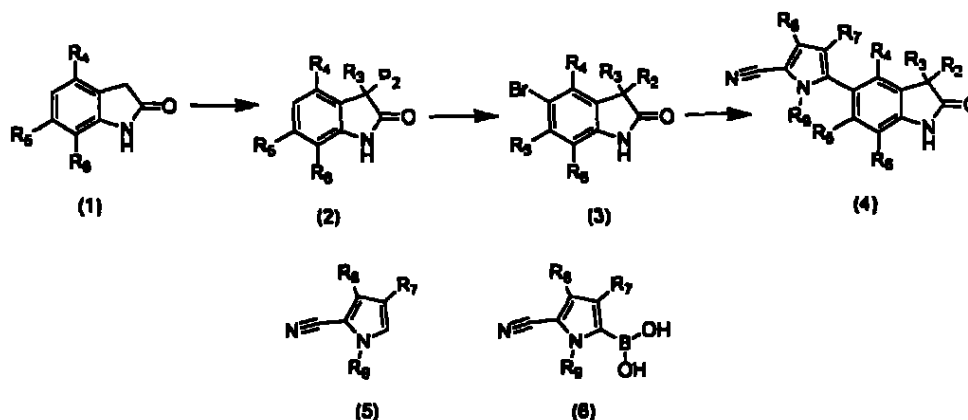
In still another embodiment the PR antagonist is 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(7-fluoro-2'-oxo-1,2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3-indol]-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(7-fluoro-2-oxo-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile, tert-butyl-2-cyano-5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate, Methyl-[5-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl] acetate, 5-(1-ethyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-[7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1(2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(1-benzyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(7-fluoro-1-isobutyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(7-fluoro-1-isopropyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(1-allyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(1-cyclohexyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-(1-cyclopentyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, or prodrug thereof.

The compounds of formula I are prepared by coupling an oxindole with a substituted pyrrole. Specifically, these compounds can be prepared by (a) alkylating a substituted oxindole, (b) brominating the product of (a), and coupling the product of (b) with a substituted pyrrole.

Desirably, the compounds of formula I are readily prepared by one of skill in the art according to the following schemes from commercially available starting materials or starting materials which can be prepared using literature procedures. These schemes show the preparation of representative compounds of this invention.

Variations on these methods or other methods known in the art can be readily utilized by one of skill in the art given the information provided herein

Scheme 1



5

According to scheme 1 an appropriately substituted oxindole (1) is treated with a suitable base (normally 2 or more molar equivalents) and an alkylating agent to afford substituted oxindoles (2). The range of suitable bases includes alkyl lithium bases, potassium tertiary butoxide, sodium hexamethyldisilazide and similar bases. The base may also be used in conjunction with an additive. Generally the compounds of the invention were prepared using n-butyl lithium as the base in anhydrous tetrahydrofuran (THF) in the presence of lithium chloride. The alkylating agent is normally an alkyl halide (e.g., bromide or iodide) but could also be a triflate, tosylate, or mesylate. If one equivalent of alkylating agent is used, then the resultant oxindole will be mono-substituted. With two equivalents, then the oxindole will be di-substituted. If the alkylating agent is bifunctional (e.g., a halide or other leaving group at both ends of an alkyl chain), then a spirocyclic ring is produced.

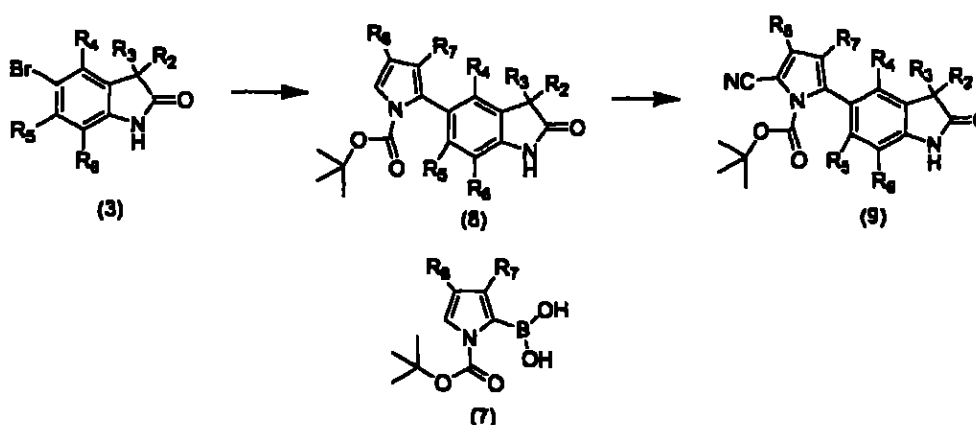
Oxindoles (2) are then brominated to give compound (3). The bromination is conveniently carried out with bromine in a solvent such as methylene chloride or acetic acid, which may be buffered with an additive such as sodium acetate. The bromination may also be accomplished with N-bromosuccinimide or pyridinium bromide per bromide. Compound (3) is then converted into compound (4) under the action of a palladium catalyst and a suitable coupling partner. The coupling partner

00025 34

may be formed *in situ* from the pyrrole (5) and lithium di-isopropylamide and a trialkyl borate or may be the pre-formed boronic acid (6). The source of palladium is normally tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) or another suitable source such as palladium dibenzylidene acetone in the presence of tributylphosphine (Fu, G C *et al* *Journal of the American Chemical Society*, 2000 122 4020, for alternate catalyst systems see also Hartwig J F *et al* *Journal of Organic Chemistry* 2002 67 5553). A base is also required in the reaction, the normal choices are sodium or potassium carbonate, cesium fluoride, potassium fluoride, potassium phosphate or a tertiary amine base such as triethylamine. The choice of solvents includes THF, dimethoxyethane (DME), dioxane, ethanol, water, and toluene amongst others. Depending on the reactivity of the coupling partners and reagents, the reaction may be conducted up to the boiling point of the solvents, or may indeed be accelerated under microwave irradiation, if necessary.

Alternatively, compounds (1) to (3) can be prepared according to the routes described in US Provisional Patent Application Nos. 60/676 149 and 60/676 381, which are hereby incorporated by reference in their entirety.

Scheme 2



An alternative strategy may be used when R₉ = hydrogen, scheme 2. Thus the bromide (3) is coupled with a pyrrole boronic acid of formula (7) under conditions as described above. Compound (8) may then be converted into the nitrile (9). This is most conveniently accomplished by the action of chlorosulfonylisocyanate followed

000295

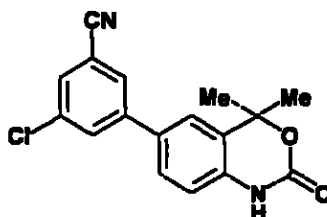
35

by treatment with DMF although other methods are also available. The t-butylcarbonate protecting group is then removed to afford the product (4) $R_9 = H$.

When R_1 is to be a substituted alkyl group, then compound (4) is treated with a suitable base (for example sodium hydride, potassium tert-butoxide or cesium carbonate) in a solvent such as THF or DMF followed by treatment with the appropriate alkylating agent. The alkylating agent would normally be an alkyl halide, or an alkyl sulfonate (tosylate, mesylate or triflate for example).

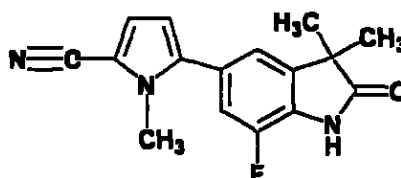
Other examples of PR antagonists useful in the invention include mifepristone, onapristone, lilopristone (M. Bygdeman *et al*, *Acta Obstet Gynecol Scand* Suppl 10 1997, 164 75-7), asoprisinil (D. Demanno *et al*, *Steroids*, 68(10-13) 1019-1032 (November 2003), K. Schwalisz *et al*, *Semin Reprod Med* (May 2004), 22(2) 113-9), and CDB-2914 (P. Stratton *et al*, *Hu Reproduction*, 15(5) 1092-1099 (May 2000)).

In one desirable embodiment, the PR antagonist used in the regimens and kits of the invention is 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile which has the formula



or pharmaceutically acceptable salts, esters, or other prodrug forms thereof. This compound and methods of producing same have been described in US Patent Nos 6,566,358, 6,509,334, and 6,713,478 which are incorporated by reference herein.

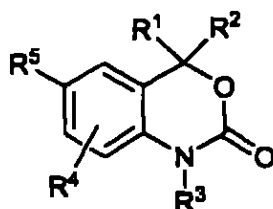
In another desirable embodiment, the PR antagonist is 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile which has the formula



or pharmaceutically acceptable salts, esters, or other prodrug forms thereof.

00028 36

In still a further embodiment, one of skill in the art can utilize a PR antagonist of Formula II



II

wherein

5 R^1 and R^2 are independent substituents selected from among H, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_2 to C_6 alkenyl, substituted C_2 to C_6 alkenyl, C_2 to C_6 alkynyl, substituted C_2 to C_6 alkynyl, C_3 to C_8 cycloalkyl, substituted C_3 to C_8 cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, COR^A , and $NR^B COR^A$,

10 or R^1 and R^2 are fused to form

- a) an optionally substituted 3 to 8 membered saturated spirocyclic ring,
 - b) an optionally substituted 3 to 8 membered spirocyclic ring having one or more carbon-carbon double bonds, or
 - c) an optionally substituted 3 to 8 membered heterocyclic ring containing
- 15 one to three heteroatoms selected from among O, S and N, the spirocyclic rings of a), b) and c) being optionally substituted by from 1 to 4 groups selected from among fluorine, C_1 to C_6 alkyl, C_1 to C_6 alkoxy, C_1 to C_6 thioalkyl, $-CF_3$, $-OH$, $-CN$, NH_2 , $-NH(C_1 \text{ to } C_6 \text{ alkyl})$, and $-N(C_1 \text{ to } C_6 \text{ alkyl})_2$,

20 R^A is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_3 aminoalkyl,

R^B is H, C_1 to C_3 alkyl, or substituted C_1 to C_3 alkyl,

R^3 is H, OH, NH_2 , C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_3 to C_6 alkenyl, substituted C_3 to C_6 alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, or COR^C ,

25 R^C is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_3 aminoalkyl

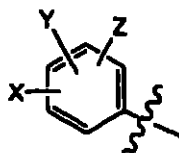
0000-7

37

R^4 is H, halogen, CN, NO_2 , C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, alkynyl or substituted alkynyl, C_1 to C_6 alkoxy, substituted C_1 to C_6 alkoxy, amino, C_1 to C_6 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_6 aminoalkyl

R^5 is selected from among a) and b)

- 5 a) a substituted benzene ring containing the substituents X, Y and Z as shown below



wherein

- X is selected from among halogen, CN, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_1 alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 thioalkoxy, substituted C_1 to C_3 thioalkoxy, amino, C_1 to C_3 aminoalkyl, substituted C_1 to C_3 aminoalkyl, NO_2 , C_1 to C_3 perfluoroalkyl, 5 or 6 membered heterocyclic ring containing in its backbone 1 to 3 heteroatoms, COR^D , OCOR^D , and NR^LCOR^D ,

- 15 R^D is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_1 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_3 aminoalkyl,

R^E is H, C_1 to C_3 alkyl, or substituted C_1 to C_3 alkyl,

- Y and Z are independent substituents selected from among H, halogen, CN, NO_2 , amino, aminoalkyl, C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 alkyl, and C_1 to C_3 thioalkoxy, or
- 20 b) a five or six membered ring having in its backbone 1, 2, or 3 heteroatoms selected from among O, S, SO, SO_2 , or NR^6 and containing one or two independent substituents selected from H, halogen, CN, NO_2 , amino, C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, COR^F , and NR^GCOR^F ,

- 25 R^F is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_1 aminoalkyl,

R^G is H, C_1 to C_3 alkyl, or substituted C_1 to C_3 alkyl

R^6 is H or C_1 to C_3 alkyl,

or pharmaceutically acceptable salt thereof

In another embodiment the compounds used in this invention are characterized by formula I wherein

$R^1 = R^2$ and are CH_3 or

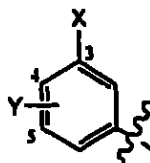
5 R^1 and R^2 are a saturated spirocyclic ring constructed by fusing R^1 and R^2 to form a 6 membered spirocyclic ring,

R^3 is H, OH, NH_2 , CH_3 , substituted CH_3 or COR^C ,

R^C is H, C_1 to C_4 alkyl or C_1 to C_4 alkoxy,

R^4 is H, halogen, NO_2 , CN, or C_1 to C_3 alkyl,

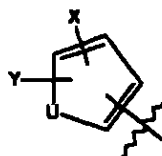
10 R^5 is a disubstituted benzene ring containing the substituents X and Y as shown below



X is selected from among halogen, CN, methoxy, NO_2 , and 2-thiazole

Y is H or F or

15 R^5 is a five membered ring with the structure



U is O, S or NH

X is halogen, CN, or NO_2 , provided that when U is NR^6 , X' is not CN,

20 Y is H or C_1 to C_4 alkyl

and pharmaceutically acceptable salts

In a further embodiment the 1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-one compounds of US Patent Nos. 6,509,334, 6,566,358 and 6,713,478 are useful in the invention

25 Other suitable compounds for use in the present invention include, e.g., the 1,3-dihydro-indol-2-one compounds of US Patent No. 6,391,907, the 2,3-dihydro-1H-

• ~~00000~~ 39

indole compounds of US Patent No. 6,417,214, the benzimidazolones and analogues thereof described in US Patent No. 6,380,235, the 2,1-benzisothiazoline 2,2-dioxides of US Patent No. 6,339,098, the cyclocarbamates and cyclo amides described in US Patent Nos. 6,306,851 and 6,441,019, the cyclic urea and cyclic amide derivatives
 5 described in US Patent No. 6,369,056, and the quinazolinone and benzoxazine derivatives described in US Patent No. 6,358,948. Still other suitable compounds for use in the present invention include, e.g., ORG-31710, ORG-31376, ORG-33832, ORG-33245, ORG-33628, ORG-31806, RU-2992, RU-1479, RU-25056, RU-49295, Mifepristone/ RU-486, RU-46556, CDB-4124, J-956, Azoprisnil/ J-867, J-900, RWJ-
 10 26819, LG1127, LG120753, LG120830, LG1447, LG121046, CDB-2914, CGP-19984A, RTI-3021-012, RWJ-25333, ZK-112993, ZK-136796, ZK-114043, Onapristone/ ZK-28299, Lilepristone/ ZK-98734, ZK-230211, ZK-136798, and ZK-137316.

Examples of other suitable PR antagonists may be found in US Patent Nos.
 15 6,391,907, 6,608,086, 6,417,214, 6,380,235, 6,339,098, 6,306,851, 6,369,056, and 6,358,948.

The term "alkyl" is used herein to refer to both straight- and branched-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having one to eight carbon atoms, desirably one to six carbon atoms (i.e., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, or C₆). "alkenyl" is intended to
 20 include both straight- and branched-chain alkyl groups with at least one carbon-carbon double bond and two to eight carbon atoms, desirably two to six carbon atoms. "alkynyl" group is intended to cover both straight- and branched-chain alkyl groups with at least one carbon-carbon triple bond and two to eight carbon atoms, desirably two to six carbon atoms.

The terms "substituted alkyl", "substituted alkenyl", and "substituted alkynyl" refer to alkyl, alkenyl, and alkynyl as just described, having from one to three
 25 substituents selected from the group including halogen, CN, OH, NO₂, amino, aryl, heterocyclic, substituted aryl, substituted heterocyclic, alkoxy, aryloxy, substituted alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, or arylthio. These substituents
 30 may be attached to any carbon of an alkyl, alkenyl, or alkynyl group provided that the attachment constitutes a stable chemical moiety.

non-40

The term "acyl" as used herein refers to a carbonyl substituent, i.e. a C(O)(R) group where R is a straight- or branched-chain saturated aliphatic hydrocarbon group including, without limitation, alkyl, alkenyl and alkynyl groups. Desirably, the R groups have 1 to about 8 carbon atoms and more desirably 1 to about 6 carbon atoms.

5 The term "substituted acyl" refers to an acyl group which is substituted with 1 or more groups including halogen, CN, OH, and NO₂.

The term "aryl" is used herein to refer to an aromatic system which may be a single ring or multiple aromatic rings fused or linked together as such that at least one part of the fused or linked rings forms the conjugated aromatic system. The aryl groups include, but are not limited to, phenyl, naphthyl, biphenyl, anthryl, tetrahydronaphthyl and phenanthryl.

10

The term "substituted aryl" refers to aryl as just defined having one to four substituents selected from among halogen, CN, OH, NO₂, amino, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryloxy, substituted alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, or arylthio.

15

The term "heterocyclic" is used herein to describe a stable 4- to 7-membered monocyclic or a stable multicyclic heterocyclic ring which is saturated, partially unsaturated, or unsaturated and which consists of carbon atoms and from one to four heteroatoms selected from among N, O, and S atoms. The N and S atoms may be oxidized. The heterocyclic ring also includes any multicyclic ring in which any of above defined heterocyclic rings is fused to an aryl ring. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom provided the resultant structure is chemically stable. Such heterocyclic groups include, without limitation, tetrahydrofuran, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperidinyl, azepinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, indolyl, quinolinyl, thienyl, furyl, benzofuranyl, benzothienyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide and isoquinolinyl.

20

25

The term "substituted heterocyclic" is used herein to describe the heterocyclic just defined having one to four substituents selected from among, without limitation, halogen, CN, OH, NO₂, amino, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryloxy, substituted alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, or arylthio.

30

The term 'arythio' as used herein refers to the S(aryl) group, where the point of attachment is through the sulfur-atom and the aryl group can be optionally substituted. The term 'alkoxy' is used herein to refer to the OR group, where R is alkyl or substituted alkyl. The term 'aryloxy' is used herein to refer to the OR group where R is aryl or substituted aryl. The term "alkylcarbonyl" is used herein to refer to the RCO group, where R is alkyl or substituted alkyl. The term 'alkylcarboxy' is used herein to refer to the COOR group where R is alkyl or substituted alkyl. The term 'aminoalkyl' refers to both secondary and tertiary amines wherein the alkyl or substituted alkyl groups, containing one to eight carbon atoms, which may be either same or different and the point of attachment is on the nitrogen atom. The term 'halogen' refers to Cl, Br, F, or I.

The compounds of the present invention can contain one or more asymmetric centers and can thus give rise to optical isomers and diastereomers. While shown without respect to stereochemistry, the compounds can include optical isomers and diastereomers, racemic and resolved enantiomerically pure R and S stereoisomers, other mixtures of the R and S stereoisomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention can also encompass tautomeric forms of the structures provided herein characterized by the bioactivity of the drawn structures. Further, the compounds of the present invention can be used in the form of salts derived from pharmaceutically or physiologically acceptable acids or bases.

Pharmaceutically acceptable salts can be formed from organic and inorganic acids for example acetic, propionic, lactic, citric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, phthalic, hydrochloric, hydrobromic, phosphonic, nitric, sulfuric, methanesulfonic, naphthalenesulfonic, benzenesulfonic, toluenesulfonic, camphorsulfonic, and similarly known acceptable acids. Salts may also be formed from inorganic bases, desirably alkali metal salts, for example, sodium, lithium, or potassium, and organic bases, such as ammonium mono-, di- and trimethylammonium, mono-, di- and triethylammonium, mono-, di- and tripropylammonium (iso and normal), ethyldimethylammonium, benzyldimethylammonium, cyclohexylammonium, benzylammonium, dibenzylammonium, piperidinium, morpholinium, pyrrolidinium, piperazinium, 1-methylpiperidinium, 4-

0002 42

ethylmorpholinium 1-isopropylpyrrolidinium 1,4-dimethylpiperazinium, 1-n-butyl
piperidinium 2-methylpiperidinium 1-ethyl-2-methylpiperidinium mono- di- and
triethanolammonium ethyl diethanolammonium, n-butylmonoethanolammonium
tri(hydroxymethyl)methylammonium phenylmonoethanolammonium and the like

5 Physiologically acceptable alkali salts and alkaline earth metal salts can
include, without limitation sodium potassium, calcium and magnesium salts in the
form of esters, and carbamates. Other conventional "pro-drug" forms can also be
utilized which when delivered in such form, convert to the active moiety *in vivo*.

10 These salts as well as other compounds of the invention, can be in the form of
esters carbamates and other conventional "pro-drug" forms, which, when
administered in such form, convert to the active moiety *in vivo*. In a currently
preferred embodiment, the prodrugs are esters. See, e.g., B. Testa and J. Caldwell
"Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design",
Medicinal Research Reviews 16(3) 233-241, ed. John Wiley & Sons (1996).

15 The compounds discussed herein also encompass "metabolites" which are
unique products formed by processing the compounds of the invention by the cell or
patient. Desirably, metabolites are formed *in vivo*.

20 The method of the invention is performed for a period of time corresponding
to the length of a menstrual cycle, i.e., in the range of 23 to 35 days, with 28 days
being the average. Thus, the method of the invention involves delivering a daily
dosage unit containing an effective amount of an active agent consisting of an PR
antagonist to a female of child bearing age over a period of 18 to 28 consecutive days
followed by 1 to 7 consecutive days in which no effective amount of an active agent is
delivered to the subject.

25 The term "effective amount" of a PR antagonist(s) is a dosage that prevents
contraception. Without being bound by theory, this is achieved primarily by
preventing ovulation. The term "no effective amount" of a PR antagonist(s) is used to
refer to the 1 to 7 days following delivery of an effective amount of the PR
antagonist(s). During this period, desirably, no amount of a PR antagonist(s) is
30 delivered to the animal. However, it is possible, depending upon the delivery route,
that a sustained release formulation may be "leaky" and continue to deliver low
amounts of a PR antagonist which are not effective at contraception during this

nnn-3 43

period. The phrase "no effective amount" encompasses delivery of no amount of PR antagonist(s).

According to the present invention, a female is a desirably a human. However, as used herein, a female can include non-human mammals, e.g., cattle or livestock, horses, pigs, domestic animals, etc.

In one aspect, the method of invention involves delivering a daily dosage unit containing an active agent for 28 consecutive days. In the embodiment, the regimen consists of delivering a PR antagonist to a female of child-bearing age over a period of 21 to 27 consecutive days followed by 1 to 7 consecutive days in which no effective amount or no amount of active agent is delivered to the subject. Optionally, the period of 1 to 7 days in which no effective amount of an active agent is delivered to the subject can involve delivery of a second phase of daily dosage units of 1 to 7 days of a pharmaceutically acceptable placebo. Alternatively, during this "placebo period" no placebo is administered.

In one embodiment, the method of the invention involves delivering a PR antagonist as the sole active agent for 21 consecutive days followed by 7 days in which no effective amount of an active agent is delivered. Optionally, during these 7 days, a second phase of 7 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo can be delivered.

In another embodiment, the method of the invention involves delivering a PR antagonist as the sole active agent for 23 consecutive days followed by 5 days in which no effective amount of an active agent is delivered. Optionally, during these 5 days, a second phase of 5 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo can be delivered.

In a further embodiment, the method of the invention involves delivering a PR antagonist as the sole active agent for 25 consecutive days followed by 3 days in which no effective amount of an active agent is delivered. Optionally, during these 3 days, a second phase of 3 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo can be delivered.

In still another embodiment, the method of the invention involves delivering a PR antagonist as the sole active agent for 27 consecutive days followed by 1 day in which no effective amount of an active agent is delivered. Optionally, a second phase

nnn44
44

of 1 daily dosage unit of an orally and pharmaceutically acceptable placebo can be delivered

This invention also includes the use of pharmaceutical compositions containing one or more PR antagonist compound(s) as the sole active ingredient in the formulation and regimen. The PR antagonist compounds are formulated with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

5 Suitably, the PR antagonists used in the invention are formulated for delivery by any suitable route including *e.g.* transdermal, mucosal (intranasal, buccal, vaginal), or oral, parenteral, *etc.*, by any suitable delivery device including *e.g.* transdermal patches, topical creams or gels, a vaginal ring, among others.

When the compounds are employed for the above utilities, they may be
10 combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients, for example solvents, diluents and the like. When formulated for oral delivery, the PR antagonist compound can be in the form of a tablet, capsule, caplet, gel tab, dispersible powders, granules, or suspensions containing, for example, from about 0.05 to 5% of suspending agent, syrups containing, for example, from about 10 to
15 50% of sugar, and elixirs containing, for example, from about 20 to 50% ethanol and the like. When formulated for parenteral delivery, the compositions can be delivered in the form of sterile injectable solutions or suspensions containing from about 0.05 to 5% suspending agent in an isotonic medium. Such pharmaceutical preparations may contain, for example, from about 25 to about 90% of the active ingredient in
20 combination with the carrier, more usually between about 5% and 60% by weight.

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration and the severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results are obtained when the compounds of the invention are administered at a daily dosage of from about 0.5
25 to about 500 mg/kg of animal body weight, about 1 to about 400 mg/kg, about 5 to about 300 mg/kg, about 10 to about 250 mg/kg, about 50 to about 200 mg/kg, or about 100 to 150 mg/kg, desirably given daily or in a sustained release form.

For most large mammals, the total daily dosage is from about 1 to 200 mg, preferably from about 2 to 80 mg. Dosage forms suitable for internal use comprise
30 from about 0.5 to about 500 mg of animal body weight, about 1 to about 400 mg.

00025

45

about 5 to about 300 mg, about 10 to about 250 mg about 50 to about 200 mg or
about 100 to 150 mg of the active compound in intimate admixture with a
pharmaceutically acceptable carrier. This dosage regimen may be adjusted to provide
the optimal therapeutic response. For example, several divided doses may be
5 administered daily or the dose may be proportionally reduced as indicated by the
exigencies of the therapeutic situation.

These active compounds (one or more PR antagonists) may be administered
orally. Solid carriers include starch, lactose, dicalcium phosphate, microcrystalline
cellulose, sucrose and kaolin, while liquid carriers include sterile water, non-ionic
10 surfactants, ethanol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycols),
suitable mixtures thereof and vegetable or edible oils such as corn, peanut and
sesame oils, as are appropriate to the nature of the active ingredient and the particular
form of administration desired. Adjuvants customarily employed in the preparation of
pharmaceutical compositions may be advantageously included, such as flavoring
15 agents, coloring agents, preserving agents, and antioxidants, for example, vitamin E,
ascorbic acid, BHT and BHA.

The preferred pharmaceutical compositions from the standpoint of ease of
preparation and administration are solid compositions, particularly tablets and hard-
filled or liquid-filled capsules. Oral administration of the compounds is preferred.

20 These active compounds may also be administered via a vaginal ring.
Suitably, use of the vaginal ring is timed to the 28 day cycle. In one embodiment, the
ring is inserted into the vagina and it remains in place for 3 weeks. During the fourth
week, the vaginal ring is removed and menses occurs. The following week, a new ring
is inserted to be worn another 3 weeks until it is time for the next period. In another
25 embodiment, the vaginal ring is inserted weekly and is replaced for three consecutive
weeks. Then, following one week without the ring, a new ring is inserted to begin a
new regimen. In yet another embodiment, the vaginal ring is inserted for longer, or
shorter periods of time.

For use in the vaginal ring, a PR antagonist compound is formulated in a
30 manner similar to that described for contraceptive compounds previously described
for delivery via a vaginal ring. See e.g., US Patent Nos. 5,972,372; 6,126,958 and
6,125,850.

non-
46

Optionally a PR antagonist composition can be formulated for parenteral delivery in a sustained release formulation and administered by injection *e.g.* monthly or quarterly

In another aspect of the invention an antiprogesterone compound is formulated for delivery via a cream or a gel, by a suitable route. Suitably carriers for such routes are known to those of skill in the art

In still another aspect of the invention, the PR antagonist compound(s) are delivered via a transdermal patch. Suitably, use of the patch is timed to the 28 day cycle. In one embodiment the patch is applied via a suitable adhesive on the skin where it remains in place for 1 week and is replaced weekly for a total period of three weeks. During the fourth week, no patch is applied and menses occurs. The following week a new patch is applied to be worn to begin a new regimen. In yet another embodiment, the patch remains in place for longer, or shorter periods of time

This invention also includes kits or packages of pharmaceutical formulations designed for use in the regimens described herein. Suitably the kits contain one or more PR antagonist compounds as described herein

In one embodiment the PR antagonist is selected from among mifepristone, onapristone, lilepristone, asoprisizol, CDB-2914, and formulas I and II shown above. In another embodiment the PR antagonist is selected from among those in US Patent Nos. 6,391,907, 6,608,086, 6,417,214, 6,380,235, 6,339,098, 6,306,851, 6,369,056, and 6,358,948

In a further embodiment the PR antagonist is 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile

In another embodiment, the PR antagonist is 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Advantageously, for use in the kits of the invention, the PR antagonist is formulated for the desired delivery vehicle and route. For example a PR antagonist can be formulated for oral delivery, parenteral delivery, vaginal ring, transdermal delivery, or mucosal delivery, as discussed in detail above

In one embodiment, the kit of the invention is designed for daily oral administration over a 28-day cycle, desirably for one oral administration per day and organized so as to indicate a single oral formulation or combination of oral

00017 47

formulations to be taken on each day of the 28-day cycle. Desirably each kit will include oral tablets to be taken on each the days specified. Desirably one oral tablet will contain each of the combined daily dosages indicated. For example a kit of the invention can contain 21 to 27 daily dosage units of an effective amount of an active agent and, optionally, 1 to 7 daily dosage units of a placebo and other appropriate components including, e.g., instructions for use.

The kit of the invention is preferably a pack (e.g. a blister pack) containing daily doses arranged in the order in which they are to be taken.

In another embodiment the kit of the invention is designed for weekly or monthly administration via a vaginal ring over a 28-day cycle. Suitably, such a kit contains individual packaging for each of the vaginal rings i.e. one to three required for a monthly cycle and other appropriate components including e.g. instructions for use.

In another embodiment the kit of the invention is designed for weekly or monthly administration via a transdermal patch over a 28-day cycle. Suitably, such a kit contains individual packaging for each of the patches i.e. one to three, required for a monthly cycle and other appropriate components including, e.g. instructions for use.

In still another embodiment, the kit of the invention is designed for parenteral delivery of the PR antagonist. Such a kit is typically designed for delivery at home and may include needles, syringes and other appropriate packaging and instructions for use.

In yet another embodiment, the kit of the invention contains a PR antagonist compound in a gel or cream formulation. Optionally, the kit can include appropriate packaging such as a tube or other container, an applicator and/or instructions for use.

In each of the regimens and kits described herein, it is preferred that the daily dosage of each pharmaceutically active component of the regimen remain fixed in each particular phase in which it is administered. It is also understood that the daily dose units described are to be administered in the order described, with the first phase followed in order by the optional second phase. To help facilitate compliance with each regimen it is also preferred that the kits contain the placebo described for the final days of the cycle. It is further preferred that each package or kit comprise a

00028

48

pharmaceutically acceptable package having indicators for each day of the 28-day cycle such as a labeled blister package dial dispenser or other packages known in the art

These dosage regimens may be adjusted to provide the optimal therapeutic response. For example, several divided doses of each component may be administered daily or the dose may be proportionally increased or reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. In the descriptions herein reference to a daily dosage unit may also include divided units which are administered over the course of each day of the cycle contemplated.

10

The following examples are illustrative only and are not intended to be a limitation on the present invention.

EXAMPLES

15 EXAMPLE 1

5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A 2,6-difluoronitrobenzene

2,6-Difluoroaniline (11.0 g, 85 mmol) in glacial acetic acid (50 mL) was added slowly to a stirred suspension of sodium perborate tetrahydrate (65 g, 422 mmol) in glacial acetic acid (250 mL) at 80 °C. The temperature was maintained between 80–90 °C for 1 hour. The cooled reaction mixture was poured into water and extracted twice with diethylether and the combined organic layers were washed with a dilute solution of sodium bicarbonate, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/THF, 9/1) and the product washed with hexane to afford 2,6-difluoronitrobenzene (7.0 g) which was used without further examination.

25

B 2-(3-Fluoro-2-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester

To a solution of 2,6-difluoronitrobenzene (5.0 g, 31.44 mmol) in dry dimethylformamide (DMF - 50 mL) was added potassium carbonate (4.41 g, 32 mmol) and dimethylmalonate (3.6 mL, 31.44 mmol). The reaction mixture was heated to 65 °C and stirred for 24 hours. After cooling to room temperature the

30

nnn-49

mixture was neutralized with dilute aqueous HCl and extracted with diethyl ether dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. Crystallization from hexane/ethylacetate (95/5), gave 2-(3-fluoro-2-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester (4.6 g, 54%)
 HRMS calc'd for C₁₁H₁₀FNO₆, 271.0492, found (ESI, [M+H]⁺) 272.0576

5 **C** *(3-Fluoro-2-nitro-phenyl)-acetic acid*

2-(3-Fluoro-2-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester (12 g, 44 mmol) in 200 mL 6N hydrochloric acid (6N 200 mL) was heated under reflux for 4 hours. The mixture was cooled, diluted with 250 mL of water and extracted with diethyl ether, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. Crystallization from
 10 hexane/ethylacetate (95/5) gave (3-fluoro-2-nitro-phenyl)-acetic acid (7.6 g, 54%) which was used without further examination.

D *7-Fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one*

(3-fluoro-2-nitro-phenyl)-acetic acid (9.6 g, 48 mmol) was dissolved in acetic acid (100 mL) and hydrogenated over 10% palladium on carbon (1.3 g) at 50
 15 pounds per square inch (psi) for 24 hours. The catalyst was removed by filtration through the Celite® reagent and the solvent was evaporated. The mixture was then dissolved in ethanol (100 mL), *para*-toluenesulfonic acid (50 mg) was added and the mixture heated under reflux for 1 hour. The mixture was cooled, poured into water, extracted with ethyl acetate, dried (MgSO₄), and evaporated. The solid was triturated
 20 with hexane/ethyl acetate (95/5) to give 7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (6 g, 83%)
 HRMS calc'd for C₈H₆FNO, 151.0433, found (ESI, [M-H]⁺), 152.0515

E *7-Fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one*

7-Fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (7.3 g, 48 mmol) and lithium chloride (6.67 g, 158 mmol) was dissolved in THF (200 mL). The solution was then
 25 cooled to -78°C and *n*-butyllithium (2.5 M, 40 mL, 100 mmol) was added slowly over a 15 minute period. After 20 minutes at -78 °C, methyl iodide (6 mL, 96 mmol) was added and the mixture allowed to warm to room temperature. After 24 hours, the mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (SiO₂, Hexane/ethylacetate 9/1 then
 30 8/2) gave 7-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (4.1 g, 48%)
 HRMS calc'd for C₁₀H₁₀FNO, 179.0831, found (ESI, [M+H]⁺), 180.0831

00050

50

F 5-Bromo-7-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

7-Fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (4.1 g, 22.9 mmol) was dissolved in dichloromethane (100 mL) and acetic acid (2 mL) at room temperature. Bromine (1.2 mL, 23 mmol) was added and the solution was allowed to stir for 24 hours. The reaction mixture was poured into sodium thiosulfate solution, extracted with diethyl ether, dried (MgSO_4), evaporated and the crude product triturated with hexane to give 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (4.84 g, 82%). HRMS calc'd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFNO}$ 256.9852, found (ESI, $[\text{M}-\text{H}]$) 255.9781.

10 *G 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile*

5-Bromo-7-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (5.16 g, 20.0 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (5.4 g, 36 mmol), KF (3.83 g, 66 mmol), and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ monochloroform adduct (516 mg, 0.500 mmol) were added to a 15 200 mL round bottom flask under nitrogen. The flask was sealed and purged with nitrogen for 5 min. THF (50 mL) was added and the mixture was purged with nitrogen for an additional 5 min. A solution of tri-*t*-butylphosphine (10% wt in hexanes) (2.97 mL, 1.00 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred vigorously at 25 °C for 5 hours. The mixture was diluted with 250 mL of EtOAc, 20 filtered through a plug of silica gel, washed through with 200 mL of EtOAc and concentrated to give a crude brown/black semi-solid. Purification by flash chromatography (20% acetone/hexane) afforded the title compound (4.5 g, 80%) as an off-white solid. HRMS calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$ 283.1121, found (ESI, $[\text{M}-\text{H}]$), 282.1034.

25 Analytical HPLC: Major = 98.9% at 210-370 nm window = 99.2% at 286 nm (max abs) RT = 8.7 min, 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min hold 4 min the Xterra® instrument RP18 3.5 μ 150 x 4.6 mm

EXAMPLE 2

5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A 2-(2-Fluoro-6-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester

5 To a solution of 2,3-difluoronitrobenzene (9 g, 56 mmol) in DMF was added potassium carbonate (13.8 g, 100 mmol) and dimethylmalonate (6.88 mL, 60 mmol). The reaction mixture was heated to 65° C and stirred 24 hours. The mixture was cooled, neutralized with dilute HCl and extracted with diethyl ether, the organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was recrystallized from hexane/ethylacetate (95/5), and filtered to afford 2-(2-fluoro-6-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester (6.6 g, 43%).

B (2-fluoro-6-nitrophenyl)acetic acid

2-(2-Fluoro-6-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester (6.5 g, 23.98 mmol) was refluxed in 200 mL 6N hydrochloric acid for 24 hours. The solid was collected by suction filtration and dried to give 3.3 g, 54% yield of the title compound.

C 4-fluoro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

(2-fluoro-6-nitrophenyl)acetic acid (3.3 g, 16.6 mmol) was dissolved in acetic acid (20 mL) and hydrogenated over palladium on carbon (10%, 0.5 g) at 50 psi for 24 hours. The catalyst was removed by filtration through the Celite® reagent, which was washed with methanol and the combined organics were then evaporated. The reaction mixture was then dissolved in ethanol (100 mL), 50 mg of para-toluenesulfonic acid was added, and the mixture heated under reflux for 1 hour. The mixture was poured into water, extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, and evaporated. The solid was triturated with hexane/ethyl acetate (95/5) to give 1.7 g, 67% of 4-fluoro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one. HRMS [M+H]⁺=152.0515.

D 4-Fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

4-Fluoro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (3.4 g, 22.5 mmol) and lithium chloride (2.7 g, 60 mmol) was dissolved in THF (100 mL). The solution was then cooled to -78° C and n-butyllithium (7 mL, 2.5M in hexanes, 15 mmol) was added slowly over a 15 minute period. Methyl iodide (3.08 mL, 50 mmol) was added and the mixture was allowed to warm up to room temperature. After 24 hours, the

00052

52

mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (SiO₂, Hexane/ethylacetate 9/1 then 8/2) gave 4-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1.0 g, 25%)

E 5-Bromo-4-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

5 4-Fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1 g, 22.9 mmol) was dissolved in dichloromethane (DCM) (50 mL) and acetic acid (2 mL) at room temperature. Bromine (0.386 mL, 7.5 mmol) was added and the solution was allowed to stir 24 hours. The reaction mixture was poured into sodium thiosulfate solution, extracted with diethylether, the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and evaporated. Trituration of the crude product with hexane gave 5-bromo-4-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1.25 g, 87%) HRMS [M-H]
10 255.9781

F 5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

15 5-bromo-4-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1.25 g, 4.86 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.4 g) were dissolved in ethylene glycol dimethyl ether (40 mL) and stirred 15 minutes. N-methyl-5-cyanopyrroleboronic acid (2.0 g, 13.33 mmol) and potassium carbonate (3.48, 25 mmol) were added followed by water (20 mL) and the mixture heated under reflux.
20 (24 hours). The mixture was then poured into water, neutralized with dilute hydrochloric acid, and extracted with ethylacetate. The solvent was dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography, SiO₂, Hexane/THF 9/1 then 7/3 gave 5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.060 g, 5%) HRMS calcd for
25 C₁₆H₁₄FN₂O 283.1121, found (ESI, [M+H]⁺), 284.1121

Analytical HPLC Retention time = 8.8 min, purity = 100 % at 210–300 nm and 100% at 274 nm (max absorption), 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) for 10min hold 4min, the Xterra® RP18 instrument 3.5 μ, 150 x 4.6 mm

30

non-9

53

EXAMPLE 3

5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A 7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one

5 7-Fluorooxindole (1.28 g, 8.50 mmol) and lithium chloride (0.899 g, 21.3 mmol) were suspended in 80 mL of THF and cooled to 0 °C. *n*-Butyllithium (8.5 mL, 16.9 mmol) was added slowly; the mixture was stirred for 20 minutes, and then dibromoethane (0.73 mL, 8.5 mmol) was added. The mixture was warmed to 25 °C and stirred for 16 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with ether. The organics were washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (10% acetone/hexane) afforded 0.54 g (36%) of 7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one as a white solid. HRMS: calcd for C₁₀H₈FNO, 177.0590, found (ESI [M+H]⁺), 178.0659.

15 Analytical HPLC: retention time 6.6 min, 210-370 nm; the Xterra RP18 instrument, 3.5 μm, 150 × 4.6 mm, 40 °C, 85/15-5/95 (Ammon Form Buff, pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min; hold 4 min; 1.2 mL/min; 5 μL injection.

B 5'-Bromo-7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one

20 7'-Fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (0.54 g, 3.05 mmol) was dissolved in 20 mL of CH₂Cl₂ and sodium acetate (0.28 g, 3.36 mmol) was added, followed by bromine (0.173 mL, 3.36 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 16 hours, then diluted with ether and washed with Na₂S₂O₃, sodium bicarbonate, water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Purification by flash chromatography (15% acetone/hexane) afforded 5'-Bromo-7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (0.64 g, 82%) as a white solid.

25 Analytical HPLC: retention time 8.4 min, 210-370 nm; the Xterra® RP18 instrument, 3.5 μm, 150 × 4.6 mm, 40 °C, 85/15-5/95 (Ammon Form Buff, pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min; hold 4 min; 1.2 mL/min; 5 μL injection.

C 5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

30 5'-Bromo-7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (0.60 g, 2.3 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (0.63 g, 4.2 mmol), KF (0.44 g, 7.6 mmol), and Pd₂(dba)₃ monochloroform adduct (60 mg, 0.058 mmol) were added.

none 54

to a vial and then purged with nitrogen. THF (5.5 mL) was added and the mixture was purged with nitrogen for 5 minutes. A solution of tri-*i*-butylphosphine (10% wt in hexanes) (0.342 mL, 0.115 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred vigorously at 25 °C for 2.5 hours. The mixture was diluted with 100 mL of EtOAc and filtered through a plug of silica gel and concentrated. Purification by flash chromatography (25% acetone/hexane) afforded the title compound (0.53 g, 83%) as a white solid. MP 228-231 °C.

Analytical HPLC: retention time 8.6 min, 210-370nm, the Xterra® RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm 40 °C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min hold 4 min 1.2 mL/min 5 μ L injection.

EXAMPLE 4

5-(7-fluoro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A 7-fluoro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

7-Fluorooxindole (1.51 g, 10 mmol) and lithium chloride (1.06 g, 25 mmol) were suspended in 30 mL of THF and cooled to 0 °C. *n*-Butyllithium (10 mL, 20 mmol) was added slowly and the mixture was stirred for 20 minutes. Iodomethane (1.24 mL, 20 mmol) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 1 hour then warmed to 25 °C and stirred for 16 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with ethyl acetate. The organics were washed with water saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (5% acetone/hexane) afforded the title compound 0.12 g (7%) as a white solid.

HRMS: calcd for C₁₁H₁₂FN₂O, 193.0903, found (ESI, [M+H]⁺), 194.0976.

B 5-bromo-7-fluoro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

7-Fluoro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (0.10 g, 0.52 mmol) was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and sodium acetate (47 mg, 0.56 mmol) was added followed by bromine (0.029 mL, 0.56 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 16 hours then loaded directly onto a silica gel column. The column was eluted with 250 mL of CH₂Cl₂ and 250 mL 5% Acetone/CH₂Cl₂ to provide the title compound (116 mg) as a white solid (82%).

00025 JS

HRMS calcd for $C_{11}H_{11}BrFNO$, 271.0008 found (ESI $[M+H]^+$),

272.0088,

Analytical HPLC retention time 9.4 min, 210-370nm the Xterra® RP18 instrument, 3.5 μ 150 x 4.6 mm 40 °C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff
5 pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min hold 4 min 1.2 mL/min 5 μ L injection

C 5-(7-fluoro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

5-Bromo-7-fluoro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (0.10 g, 0.36 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (95 mg, 0.63 mmol), and KF
10 (69 mg, 1.19 mmol) were suspended in 1 mL of dioxane. $Pd_2(dba)_3$ monochloroform adduct (3.1 mg, 0.003 mmol) and $Pd(P(t-Bu)_3)_2$ (4.6 mg, 0.009 mmol) were added and the mixture was stirred vigorously at 45 °C for 6 hours. The mixture was diluted with 100 mL of EtOAc and filtered through a plug of silica gel and concentrated. Purification by flash chromatography (2% acetone/hexane) afforded the title
15 compound (30 mg, 28%) as a tan solid.

HRMS calcd for $C_{17}H_{16}FN_3O$, 297.1277 found (ESI, $[M-H]^+$)

298.1366,

Analytical HPLC retention time 9.4 min, 210-370nm, the Xterra® RP18 instrument 3.5 μ 150 x 4.6 mm 40 °C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff
20 pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min hold 4 min 1.2 mL/min 5 μ L injection

EXAMPLE 5

5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile

25 *A* tert-butyl 2-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate

A vial was charged with 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1.0 g, 3.5 mmol), 1-tert-butoxycarbonyl-2-pyrroleboronic acid (1.12 g, 5.3 mmol), KF (0.67 g, 11.5 mmol), and $Pd_2(dba)_3$ monochloroform adduct (54 mg, 0.053 mmol) and placed under a nitrogen atmosphere. THF (8 mL) was added and
30 the mixture was purged with nitrogen for 5 minutes. $P(t-Bu)_3$ (10% wt solution in hexane 0.370 mL, 0.126 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred at

• ~~none~~ 56

25 °C for 16 hours. The mixture was diluted with EtOAc and filtered through a plug of silica gel and concentrated. Purification by flash chromatography (500 mL 25% hexane/CH₂Cl₂, then 500 mL 100% CH₂Cl₂, then 500 mL 5% ethyl acetate/CH₂Cl₂) afforded the title compound (1.06 g, 88%) as colorless crystals.

5 HRMS calcd for C₁₉H₂₁FN₂O₁ + H 345.16145, found (ESI [M+H]⁺), 345.1629

Analytical HPLC retention time 10.0 min, 210-370nm, the Xterra® RP18 instrument, 3.5 μ 150 × 4.6 mm 40°C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min hold 4 min 1.2 mL/min 5 μL injection

10 **B** *tert-butyl 2-cyano-5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate*

To a stirred solution of *tert-butyl 2-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate* (1.0 g, 2.9 mmol) was added chlorosulfonylisocyanate (0.28 mL, 3.2 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 2 hours, then DMF (0.21 mL, 2.9 mmol) was added and the mixture was stirred for an additional 1 hour. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with NaHCO₃, water, saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (2% MeOH/CH₂Cl₂) afforded 0.23 g (21%) of the title compound as a white solid.

20 HRMS calcd for C₂₀H₂₀FN₂O₃ + H 370.15670, found (ESI [M+H]⁺), 370.1554

Analytical HPLC retention time 9.5 min, 210-370nm, the Xterra® RP18 instrument, 3.5 μ 150 × 4.6 mm 40°C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min hold 4 min 1.2 mL/min 5 μL injection

25 **C** *5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile*

tert-butyl 2-cyano-5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (0.18 g, 0.50 mmol) was dissolved in 10 mL of dimethylacetamide and the solution was heated to 180°C for 1 hour. The mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and washed with water, saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (25% acetone/hexane) afforded 0.121 g (91%) of the title compound as a white solid.

non-7 57

HRMS calcd for $C_{15}H_{12}FN_3O + H$, 270.10426 found (ESI $[M+H]^+$)

270.1053

Analytical HPLC retention time 8.7 min, 210-370 nm the Xterra® RP18 instrument 3.5 μ 150 $\times$ 4.6 mm 40 C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min hold 4 min 1.2 mL/min 5 μ L injection

EXAMPLE 6

General procedure for alkylation of 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

To a solution of 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.10 g, 0.35 mmol) in dry THF (2 mL) was added potassium *tert*-butoxide (1 M solution in THF, 1 mL, 1 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After this time, the appropriate alkylating agent (alkyl iodide or alkyl bromide) (0.5 mmol) was added by syringe. The resultant mixture was stirred overnight, then evaporated and subjected to purification by silica gel column chromatography (EtOAc/Hexane gradient elution).

The compounds were characterized by high resolution mass spectrometry and HPLC. The HPLC conditions used were the Xterra® RP18 column, 3.5 μ 150 $\times$ 4.6 mm, Flow Rate 1.2 mL/min, Mobile Phase Comp 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH), Detection 210-370 nm.

The following compounds were prepared by this procedure

A methyl [5-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]acetate

Quantity obtained 0.087 g

Alkylating agent methyl bromoacetate (0.047 mL)

Analytical HPLC purity 99.7 %

Analytical HPLC retention time 9.2 minutes

HRMS calcd for $C_{19}H_{18}FN_3O_3 + H$, 356.14050 found (ESI $[M+H]^+$), 356.142

B 5-(1-ethyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Quantity obtained 0.0723 g

00058

58

Alkylating agent ethyl iodide (0.040 mL)

Analytical HPLC purity 99.9 %

Analytical HPLC retention time 9.8 minutes

HRMS calcd for $C_{18}H_{18}FN_3O + H$, 312.15067, found (ESI5 $[M-H]^+$), 312.1524, ($\delta = 6$ ppm)

C 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Quantity obtained 0.050 g

Alkylating agent propargyl bromide (0.045 mL)

10 Analytical HPLC purity 95.9 %

Analytical HPLC retention time 9.5 minutes

HRMS calcd for $C_{19}H_{16}FN_3O + H$, 322.13502, found (ESI $[M+H]^+$), 322.135

D 5-[7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

15

Quantity obtained 0.041 g

Alkylating agent phenethyl bromide (0.067 mL)

Analytical HPLC purity 100 %

Analytical HPLC retention time 10.8 minutes

20 HRMS calcd for $C_{24}H_{22}FN_3O + H$, 388.18197, found (ESI, $[M+H]^+$), 388.1806

E 5-(1-benzyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Quantity obtained 0.0766 g

25 Alkylating agent benzyl bromide (0.059 mL)

Analytical HPLC purity 100 %

Analytical HPLC retention time 10.5 minutes

HRMS calcd for $C_{24}H_{20}FN_3O + H$, 374.16632, found (ESI, $[M+H]^+$), 374.1685, ($\delta = 6$ ppm)

F 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

30

Quantity obtained 0.070 g

non59-59

- Alkylating agent iodo propane (0.049 mL)
 Analytical HPLC purity 100 %
 Analytical HPLC retention time 10.3 minutes
 HRMS calcd for $C_{19}H_{20}FN_3O - H$, 326.16632, found (ESI,
 5 $[M-H]^+$), 326.1652
- G* 5-(7-fluoro-1-isobutyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
 Quantity obtained 0.0662 g
 Alkylating agent 2-methyliodopropane (0.060 mL)
 10 Analytical HPLC purity 100 %
 Analytical HPLC retention time 10.6 minutes
 HRMS calcd for $C_{20}H_{22}FN_3O + H$ 340.18197 found (ESI
 $[M+H]^+$) 340.1838
- H* 5-(7-fluoro-1-isopropyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
 15 Quantity obtained 0.055 g
 Alkylating agent isopropyl iodide (0.049 mL)
 Analytical HPLC purity 98.8 %
 Analytical HPLC retention time 10.3 minutes
 20 HRMS calcd for $C_{19}H_{20}FN_3O + H$, 326.16632, found (ESI,
 $[M-H]^+$), 326.1661
- I* 5-(1-allyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
 Quantity obtained 0.077 g
 25 Alkylating agent allyl iodide (0.045 mL)
 Analytical HPLC purity 99.6 %
 Analytical HPLC retention time 9.9 minutes
 HRMS calcd for $C_{19}H_{18}FN_3O + H$, 324.15067, found (ESI,
 $[M+H]^+$) 324.1512
- J* 5-(1-cyclohexyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
 30 Quantity obtained 0.0037 g

annex 60

Alkylating agent cyclohexyl iodide (0.064 mL)
Analytical HPLC purity 94.3 %,
Analytical HPLC retention time 11.2 minutes
HRMS calcd for C₂₂H₂₄FN₃O - H, 366.19762 found (ESI
5 [M-H]⁺), 366.1978
A 5-(1-cyclopentyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
Quantity obtained 0.034 g
Alkylating agent cyclopentyl iodide (0.057 mL)
10 Analytical HPLC purity 100 %
Analytical HPLC retention time 10.9 minutes
HRMS calcd for C₂₁H₂₂FN₃O + H, 352.18197, found (ESI,
[M+H]⁺), 352.184, (delta = 6 ppm)

15 **EXAMPLE 7**

Cyclic Regimen Using PR Antagonists

A phase 2, randomized, double-blind multicenter dose-ranging study of 3
doses of each of the compounds of Table 1 in a 21-day regimen followed by 7 days of
placebo pills, and a comparator (the combination steroidal OC desogestrel (DSG) 150
20 µg/20 µg ethinyl estradiol for 21 days followed by 2 days of placebo pills, followed
by 5 days of 10 µg EE, marketed in the United States under the name Mircette) is
planned

Table 1

Example	Compound
1	5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
3	5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
5	5-(7'-fluoro-2'-oxo-1,2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
8	5-(7-fluoro-2-oxo-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
9	5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile
9B	tert-butyl-2-cyano-5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate

nonst 61

10A	Methyl-[5-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl] acetate
10B	5-(1-ethyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10C	5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-prop-2-en-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10D	5-[7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1(2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10E	5-(1-benzyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10F	5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10G	5-(7-fluoro-1-isobutyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10H	5-(7-fluoro-1-isopropyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10I	5-(1-allyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10J	5-(1-cyclohexyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
10K	5-(1-cyclopentyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Approximately 20 sites will participate with approximately 16 subjects per site

5 The study will have 2 parts. Part 1 (days 1-84) of the study will evaluate the ability of the compounds of Table 2 to produce ovarian suppression, along with evaluating cycle control, side effects, and metabolic data. Part 2 (days 85-168) will continue to follow the subjects to collect cycle control, side effects, and metabolic data. Each subject will participate for up to 9 months depending on the length of the subject's screening period. Eight (8) cycles will be observed. The first cycle will be a baseline observation of ovulation. Six (6) treatment cycles will be followed by 1 post-treatment observation cycle to assess return to ovulation. The investigator will have approximately 9 months to enroll subjects.

15 The subjects will be healthy women of ≥ 18 years of age who are younger than 36 years at the time of randomization. Subjects must have had spontaneous regular (24- to 32-day) menstrual cycles for the 3-month period preceding entry into the pretreatment observation cycle, excluding postabortal and nonbreastfeeding postpartum subjects. The pretreatment observation cycle for all subjects will begin on

day 1 of the subsequent spontaneous menses after completion of the prestudy screening (visit 1)

5 The pretreatment observation cycle is a control cycle no test article will be administered Each subject will begin test article on the first day of her menstrual bleeding (first subject pack only) Each subject pack will contain a compound of Table 2 or the steroid combination OC comparator Subjects will take 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile orally, once daily for 21 days (days 1 through 21) followed by 7 days of placebo pills (days 22 through 28) for 6 cycles Subjects assigned to a steroid combination OC
10 comparator, DSG 150 µg, will take test article orally, once daily for 21 days (days 1 through 21), followed by 2 days of placebo pills (days 22 through 23), followed by 5 days of 10 µg EE (days 24 through 28) for 6 cycles There will also be a post-treatment cycle in which no test article will be administered and return to ovulation will be assessed

15 Each subject will be randomly assigned to receive one of the following

	<u>Group</u>	<u>Treatment</u>
	A	10 mg of a compound of Table 2 for 21 days followed by 7 days of placebo pills
20	B	20 mg of a compound of Table 2 for 21 days followed by 7 days of placebo pills
	C	30 mg of a compound of Table 2 for 21 days followed by 7 days of placebo pills
25	D	Desogestrel 150 µg for 21 days followed by 2 days of placebo pills, followed by 5 days of 10 µg EE

Each subject will begin the test article on the first day of her menstrual bleeding (first subject pack only) Subjects will take test article orally, once daily for 28 days, at approximately the same time each day All subsequent subject packs will
30 begin following day 28 of the previous pill pack Subjects will take test article daily without interruption during the treatment cycles

It is anticipated that one or more treatment groups A, B and C receiving a regimen of the invention will have experience effective contraception, inhibition of ovulation, and all groups will have menses during the fourth week of each month of treatment.

5

Example 8

Cyclic Regimen Using the 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile PR Antagonist Compound

A phase 2 randomized, double-blind, multicenter, dose-ranging study of 3 doses of 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile in a 21-day regimen followed by 7 days of placebo pills, and a comparator (the combination steroidal OC desogestrel (DSG) 150 µg/20 µg ethinyl estradiol for 21 days followed by 2 days of placebo pills followed by 5 days of 10 µg EE marketed in the United States under the name Mircette) is planned.

Approximately 20 sites will participate with approximately 16 subjects per site.

The study will have 2 parts. Part 1 (days 1-84) of the study will evaluate the ability of 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile to produce ovarian suppression, along with evaluating cycle control, side effects, and metabolic data. Part 2 (days 85-168) will continue to follow the subjects to collect cycle control, side effects, and metabolic data. Each subject will participate for up to 9 months depending on the length of the subject's screening period. Eight (8) cycles will be observed. The first cycle will be a baseline observation of ovulation. Six (6) treatment cycles will be followed by 1 posttreatment observation cycle to assess return to ovulation. The investigator will have approximately 9 months to enroll subjects.

The subjects will be healthy women of ≥ 18 years of age who are younger than 36 years at the time of randomization. Subjects must have had spontaneous regular (24- to 32-day) menstrual cycles for the 3-month period preceding entry into the pretreatment observation cycle, excluding postabortal and nonbreastfeeding postpartum subjects. The pretreatment observation cycle for all subjects will begin on

day 1 of the subsequent spontaneous menses after completion of the pre-study screening (visit 1)

The pretreatment observation cycle is a control cycle, no test article will be administered. Each subject will begin test article on the first day of her menstrual bleeding (first subject pack only). Each subject pack will contain 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile or the steroid combination OC comparator. Subjects will take 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile orally once daily for 21 days (days 1 through 21), followed by 7 days of placebo pills (days 22 through 28) for 6 cycles. Subjects assigned to a steroid combination OC comparator DSG 150 µg will take test article orally, once daily for 21 days (days 1 through 21) followed by 2 days of placebo pills (days 22 through 23), followed by 5 days of 10 µg EE (days 24 through 28) for 6 cycles. There will also be a posttreatment cycle in which no test article will be administered and return to ovulation will be assessed.

Each subject will be randomly assigned to receive one of the following

Group	Treatment
A	10 mg of 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile for 21 days followed by 7 days of placebo pills
B	20 mg of 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile for 21 days followed by 7 days of placebo pills
C	30 mg of 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile for 21 days followed by 7 days of placebo pills
D	Desogestrel 150 µg for 21 days followed by 2 days of placebo pills, followed by 5 days of 10 µg EE

Each subject will begin test article on the first day of her menstrual bleeding (first subject pack only). Subjects will take test article orally, once daily for 28 days at approximately the same time each day. All subsequent subject packs will begin

nnns5

following day 28 of the previous pill pack. Subjects will take test article daily without interruption during the treatment cycles.

It is anticipated that one or more treatment groups A, B and C receiving a regimen of the invention will have experience effective contraception, inhibition of ovulation, and all groups will have menses during the fourth week of each month of treatment.

Example 9 - Kit of the Invention

A blister pack with 28 blister containers is made with a cardboard, paperboard foil or plastic backing and enclosed in a suitable cover. The blister containers are arranged to house a sequence of 21 pills each providing a daily dose of 10 mg of 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile followed by 7 daily doses of placebo pills (or 7 empty blisters). Each blister container may conveniently be numbered or otherwise marked, e.g. starting with the first of the 21 dosage units that contain the active ingredient followed by 7 empty blisters or by 7 dosage units that contain no active agent.

All publications cited in this specification, and the sequence listing, are incorporated herein by reference. While the invention has been described with reference to particular embodiments, it will be appreciated that modifications can be made without departing from the spirit of the invention. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

CLAIMS

1 Use of a PR antagonist in the preparation of a medicament for contraception, wherein said medicament inhibits ovulation and is administrable to female of child bearing age for 28 consecutive days according to the steps comprising

- (a) a first phase of from 21 to 27 daily dosage units of an active agent each daily dosage unit containing said active agent consisting of said PR antagonist,
 - (b) a second phase of daily dosage units of 1 to 7 days of a pharmaceutically acceptable placebo,
- the total of the daily dosage units being 28

2 Use of the PR antagonist 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile in the preparation of a medicament for contraception, wherein said medicament is administrable to female of child bearing age for 28 consecutive days according to the steps comprising

- (a) a first phase of from 21 to 27 daily dosage units of an active agent, each daily dosage unit containing an active agent consisting of said PR antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
- (b) a second phase of daily dosage units of 1 to 7 days of a pharmaceutically acceptable placebo, the total of the daily dosage units being 28

3 The use according to claim 2, which comprises

- (a) a first phase of 21 daily dosage units
- (b) a second phase of 7 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo

4 The use according to claim 2, which comprises

- (a) a first phase of 23 daily dosage units
- (b) a second phase of 5 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo

5 The use according to claim 2 which comprises

(a) a first phase of 25 daily dosage units

(b) a second phase of 3 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo

6 The use according to claim 2 which comprises

(a) a first phase of 27 daily dosage units,

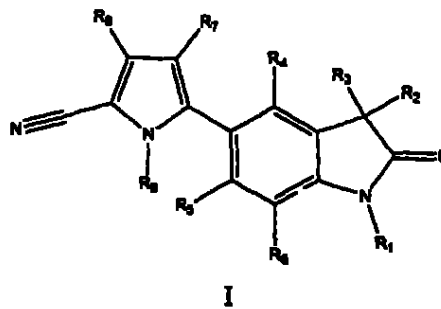
(b) a second phase of 1 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo

7 Use of a PR antagonist in the preparation of a medicament for contraception wherein said medicament is administrable to female of child bearing age for 28 consecutive days, according to the steps comprising

- (a) a first phase of from 21 to 27 daily dosage units of an active agent, each daily dosage unit containing an active agent consisting of said PR antagonist and
- (b) optionally a second phase of 1 to 7 days in which no effective amount of an active agent is administered, to total a period of consecutive days being 28 days

8 The use according to claim 1 or 7, wherein the PR antagonist is selected from the group consisting of mifepristone, onapristone, lilopristone, asoprisnil, CDB-2914, 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile 1-methyl-5-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile 5-(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-[(3R)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-[(3S)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 1-Methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-[(3R)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, 5-[(3S)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-

1H-pyrrole-2-carbonitrile and 1-methyl-5-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile a compound of formula I



wherein

R_1 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, C_3 to C_6 alkenyl, or C_3 to C_6 alkynyl,

R_2 and R_3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and substituted alkyl, or

R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ CH_2- , n is 0, 1, 2, or 3,

R_4 is hydrogen or halogen,

R_5 is hydrogen,

R_6 is hydrogen or halogen,

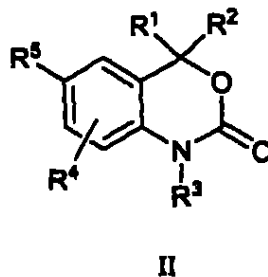
R_7 is hydrogen, alkyl, or halogen,

R_8 is hydrogen,

R_9 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, or COOR^A ,

R^A is alkyl or substituted alkyl,

and a compound of formula II



wherein

R^1 and R^2 are independent substituents selected from the group consisting of H, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_2 to C_6 alkenyl, substituted C_2 to C_6 alkenyl, C_2 to C_6 alkynyl, substituted C_2 to C_6 alkynyl, C_3 to C_8 cycloalkyl, substituted C_3 to C_8 cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, COR^A , and $NR^B COR^A$

or R^1 and R^2 are fused to form

- a) a carbon-based 3 to 8 membered saturated spirocyclic ring
- b) a carbon-based 3 to 8 membered spirocyclic ring having in its backbone one or more carbon-carbon double bonds, or
- c) a carbon-based 3 to 8 membered heterocyclic ring having in its backbone one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, S and N, the spirocyclic rings of a), b) and c) being optionally substituted by from 1 to 4 groups selected from the group consisting of fluorine, C_1 to C_6 alkyl, C_1 to C_6 alkoxy, C_1 to C_6 thioalkyl, CF_3 , OH, CN, NH_2 , $NH(C_1$ to C_6 alkyl), and $N(C_1$ to C_6 alkyl) $_2$.

R^A is H, C_1 to C_3 alkyl, substituted C_1 to C_3 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_3 alkoxy, substituted C_1 to C_3 alkoxy, C_1 to C_3 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_3 aminoalkyl,

R^B is H, C_1 to C_3 alkyl, or substituted C_1 to C_3 alkyl,

R^1 is H, OH, NH_2 , C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_3 to C_6 alkenyl, substituted C_3 to C_6 alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, or COR^C

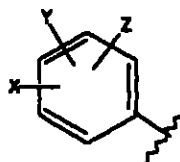
R^C is H, C_1 to C_4 alkyl, substituted C_1 to C_4 alkyl, aryl, substituted aryl, C_1 to C_4 alkoxy, substituted C_1 to C_4 alkoxy, C_1 to C_4 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_4 aminoalkyl,

R^4 is H, halogen, CN, NO_2 , C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, alkynyl, substituted alkynyl, C_1 to C_6 alkoxy, substituted C_1 to C_6 alkoxy, amino, C_1 to C_6 aminoalkyl, or substituted C_1 to C_6 aminoalkyl,

R^5 is selected from the group consisting of (i) and (ii)

- (i) a substituted benzene ring having the substituents X, Y and Z as shown below

000000 70



wherein

X is selected from the group consisting of H, halogen, CN, C₁ to C₃ alkyl, substituted C₁ to C₃ alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, C₁ to C₃ alkoxy, substituted C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ thioalkoxy, substituted C₁ to C₃ thioalkoxy, amino, C₁ to C₃ aminoalkyl, substituted C₁ to C₃ aminoalkyl, NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, 5 or 6 membered heterocyclic ring containing in its backbone 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, and N, COR^D, OCOR^D, and NR^ECOR^D,

R^D is H, C₁ to C₃ alkyl, substituted C₁ to C₃ alkyl, aryl, substituted aryl, C₁ to C₃ alkoxy, substituted C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ aminoalkyl, or substituted C₁ to C₃ aminoalkyl,

R^F is H, C₁ to C₃ alkyl, or substituted C₁ to C₃ alkyl,

Y and Z are independent substituents selected from the group consisting of H, halogen, CN, NO₂, amino, aminoalkyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₄ alkyl, and C₁ to C₃ thioalkoxy,

wherein X, Y, and Z are not all H, and

(ii) a five or six membered ring having in its backbone 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, SO, SO₂, and NR^G and containing one or two independent substituents selected from the group consisting of H, halogen, CN, NO₂, amino, C₁ to C₄ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ aminoalkyl, COR^F, and NR^GCOR^F,

R^F is H, C₁ to C₃ alkyl, substituted C₁ to C₃ alkyl, aryl, substituted aryl, C₁ to C₃ alkoxy, substituted C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ aminoalkyl, or substituted C₁ to C₃ aminoalkyl,

R^G is H, C₁ to C₃ alkyl, or substituted C₁ to C₃ alkyl,

R^H is H, C₁ to C₃ alkyl, or C₁ to C₄ CO₂alkyl,

or pharmaceutically acceptable salt thereof

• 00071-71

9 Use of the PR antagonist 3-Chloro-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrile for contraception, wherein said medicament is administrable to female of child bearing age for 28 consecutive days, according to the steps comprising

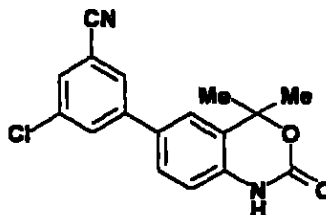
- (a) a first phase of from 21 to 27 daily dosage units of an active agent each daily dosage unit containing an active agent consisting of said PR antagonist and
- (b) optionally a second phase of 1 to 7 days in which no effective amount of an active agent is administered to total period of consecutive days being 28 days

10 A pharmaceutically useful kit which comprises

- (a) 21 to 27 daily dosage units of an active agent, each daily dosage unit comprising an active agent containing an active agent consisting of a PR antagonist
- (b) 1 to 7 daily dosage units of a pharmaceutically acceptable placebo wherein the total of the daily dosage units is 28, and
- (c) one or more packages for said daily dosage units

11 A pharmaceutically useful kit which comprises

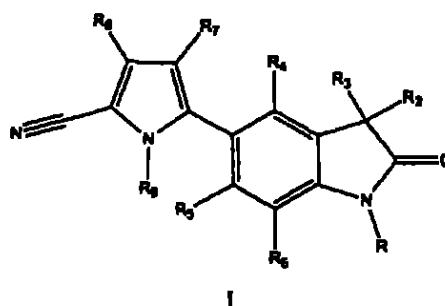
- (a) 21 to 27 daily dosage units of an active agent, each daily dosage unit comprising an active agent containing an active agent consisting of a PR antagonist having the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof

- (b) 1 to 7 daily dosage units of a pharmaceutically acceptable placebo wherein the total of the daily dosage units is 28, and
- (c) one or more packages for said daily dosage units

- 12 The kit according to claim 10 or 11, which comprises
- (a) 21 daily dosage units and
 - (b) 7 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo
- 13 The kit according to claim 10 or 11, which comprises
- (a) 23 daily dosage units and
 - (b) 5 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo
- 14 The kit according to claim 10 or 11, which comprises
- (a) 25 daily dosage units, and
 - (b) 3 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo
- 15 The kit according to claim 10 or 11, which comprises
- (a) 27 daily dosage units and
 - (b) 1 daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo
- 16 A pharmaceutically useful kit which comprises
- (a) 21 to 27 daily dosage units of an active agent adapted for transdermal or mucosal delivery, said active agent consisting of a PR antagonist and
 - (b) one or more packages for said daily dosage unit
- 17 The kit according to claim 10 or 16, wherein the PR antagonist is selected from the group consisting of mifepristone, onapristone, lilopristone asoprisinil, CDB-2914 a compound of formula I



wherein

R_1 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, C_3 to C_6 alkenyl, or C_1 to C_6 alkynyl,

R_2 and R_3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and substituted alkyl,

or R_2 and R_1 are taken together to form a ring $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$
 n is 0, 1, or 2,

R_4 is hydrogen,

R_5 is hydrogen,

R_6 is hydrogen,

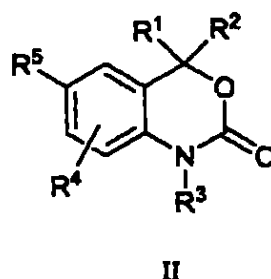
R_7 is hydrogen or alkyl,

R_8 is hydrogen,

R_9 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, or $COOR^A$,

R^A is alkyl or substituted alkyl, and

a compound of formula II



wherein

R^1 and R^2 are independent substituents selected from the group consisting of H, C_1 to C_6 alkyl, substituted C_1 to C_6 alkyl, C_2 to C_6 alkenyl, substituted C_2 to C_6 alkenyl, C_2 to C_6 alkynyl, substituted C_2 to C_6 alkynyl, C_3 to C_6 cycloalkyl, substituted

74
nnn

C₁ to C₈ cycloalkyl aryl substituted aryl heterocyclic substituted heterocyclic
COR^A, and NR^BCOR^A

or R¹ and R² are fused to form

- a) a carbon-based 3 to 8 membered saturated spirocyclic ring
- b) a carbon-based 3 to 8 membered spirocyclic ring having in its

backbone one or more carbon-carbon double bonds or

- c) a carbon-based 3 to 8 membered heterocyclic ring having in its
backbone one to three heteroatoms selected from the group consisting of O S and N
the spirocyclic rings of a) b) and c) being optionally substituted by from 1 to 4
groups selected from the group consisting of fluorine, C₁ to C₆ alkyl, C₁ to C₆ alkoxy,
C₁ to C₆ thioalkyl, CF₃, OH, CN, NH₂, NH(C₁ to C₆ alkyl) and N(C₁ to C₆ alkyl)₂,

R^A is H, C₁ to C₃ alkyl substituted C₁ to C₃ alkyl aryl substituted aryl C₁ to
C₃ alkoxy substituted C₁ to C₃ alkoxy C₁ to C₃ aminoalkyl, or substituted C₁ to C₃
aminoalkyl,

R^B is H, C₁ to C₃ alkyl, or substituted C₁ to C₃ alkyl

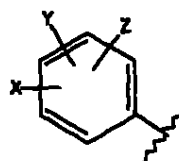
R³ is H, OH, NH₂, C₁ to C₆ alkyl substituted C₁ to C₆ alkyl C₃ to C₆ alkenyl
substituted C₃ to C₆ alkenyl alkynyl substituted alkynyl or COR^C

R^C is H, C₁ to C₄ alkyl substituted C₁ to C₄ alkyl aryl substituted aryl C₁ to
C₄ alkoxy substituted C₁ to C₄ alkoxy C₁ to C₄ aminoalkyl or substituted C₁ to C₄
aminoalkyl

R⁴ is H, halogen, CN, NO₂, C₁ to C₆ alkyl substituted C₁ to C₆ alkyl alkynyl
substituted alkynyl C₁ to C₆ alkoxy substituted C₁ to C₆ alkoxy amino C₁ to C₆
aminoalkyl or substituted C₁ to C₆ aminoalkyl

R⁵ is selected from the group consisting of (i) and (ii)

- (i) a substituted benzene ring having the substituents X, Y and Z as shown
below



wherein

X is selected from the group consisting of H, halogen, CN, C₁ to C₃ alkyl, substituted C₁ to C₃ alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, C₁ to C₃ alkoxy, substituted C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ thioalkoxy, substituted C₁ to C₃ thioalkoxy, amino, C₁ to C₃ aminoalkyl, substituted C₁ to C₃ aminoalkyl, NO₂, C₁ to C₃ perfluoroalkyl, 5 or 6 membered heterocyclic ring containing in its backbone 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, and N, COR^D, OCOR^D and NR^ECOR^D,

R^D is H, C₁ to C₃ alkyl, substituted C₁ to C₃ alkyl, aryl, substituted aryl, C₁ to C₃ alkoxy, substituted C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ aminoalkyl, or substituted C₁ to C₃ aminoalkyl,

R^E is H, C₁ to C₃ alkyl, or substituted C₁ to C₃ alkyl,

Y and Z are independent substituents selected from the group consisting of H, halogen, CN, NO₂, amino, aminoalkyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₄ alkyl, and C₁ to C₃ thioalkoxy

wherein X, Y, and Z are not all H, and

(ii) a five or six membered ring having in its backbone 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, SO, SO₂ and NR^G and containing one or two independent substituents selected from the group consisting of H, halogen, CN, NO₂, amino, C₁ to C₄ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ aminoalkyl, COR^F, and NR^GCOR^F

R^F is H, C₁ to C₃ alkyl, substituted C₁ to C₃ alkyl, aryl, substituted aryl, C₁ to C₃ alkoxy, substituted C₁ to C₃ alkoxy, C₁ to C₃ aminoalkyl, or substituted C₁ to C₃ aminoalkyl,

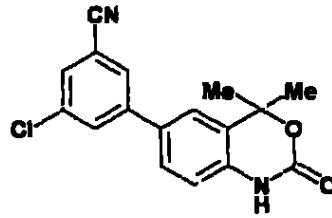
R^G is H, C₁ to C₃ alkyl, or substituted C₁ to C₃ alkyl,

R^H is H, C₁ to C₃ alkyl, or C₁ to C₄ CO₂alkyl,

or pharmaceutically acceptable salt thereof

18. A pharmaceutically useful kit which comprises

(a) 1 to 27 daily dosage units of an active agent adapted for transdermal or mucosal delivery, said active agent consisting of a PR antagonist having the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

(b) one or more packages for said daily dosage unit

- 19 A method of contraception in a female of child-bearing age, which comprises delivering a daily dosage unit containing an effective amount of an active agent consisting of a PR antagonist to a female of child bearing age over a period of 21 to 27 consecutive days followed by 1 to 7 consecutive days in which no effective amount of an active agent is delivered to the subject
- 5

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

77



(43) Fecha de Publicación Internacional
16 de Febrero 2006 (16.02 2006)

PCT

(10) Número de Publicación
Internacional

WO 2006/017075 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional⁷

A61K 31/404, 31/536, 31/537, A61P
15/18

(21) Número de Solicitud Internacional.
PCT/US2005/023798

(22) Fecha de Presentación Internacional.
06 Julio 005 (06 07 2005)

(25) Idioma de Presentación Ingles

(26) Idioma de Publicación Ingles

(30) Datos de Prioridad

60/585,883 07 Julio 2004 US
(07 07 2004)

60/676,135 29 Abril 2005 US
(29 04 2005)

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): WYETH [US/US], Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US)

(72) Inventores, Y
(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): GRUBB, Gary, Sondermann [US/US], 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073 (US) CONSTANTINE, Ginger, Dale [US/US], 212 Mine Road, Malvern, PA 19355 (US) FENSOME, Andrew [GB/US], 779 Trephanny Lane, Wayne, PA 19460 (US) MCCOMAS, Casey, Cameron [US/US], 470 Springview Lane, Phoenixville, PA 19460 (US) MELENSKI, Edward, George [US/US], 112 Hemlock Drive, Collegeville, PA 19426 (US) MARELLA, Michael, Anthony [US/US], 2505 Noble Way, Limerick, PA 19468 (US) WROBEL, Jay, Edward [US/US], 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, NJ 08648 (US)

(74) Agente KODROFF, Cathy, A, Howson and Howson, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate Center, P O Box 457, Spring House, PA 19477 (US)

(81) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada clase de protección nacional disponible). AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada clase de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado

— Con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Guía de Notas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al inicio de cada publicación regular de la Gaceta PCT

**(54) Título REGIMENES Y KITS CONTRACEPTIVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
DE PROGESTERONA**

(57) Resumen: Se suministra un metodo de contracepcion que involucra el suministro de 21 a 21 días consecutivos de uno o mas antagonistas PR en la ausencia de una progestina, estrogeno, u otro compuesto esteroide, seguido por 1 a 7 días sin ningun agente activo Tambien se describe un kit farmacéuticamente util para facilitar el suministro de este régimen

REGIMENES Y KITS CONTRACEPTIVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE**PROGESTERONA****ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El uso del antagonista receptor de progesterona (PR) (RU-486 o mifepristona) como un contraceptivo fue reportado primero en 1985 con muy poca investigación reportada sobre otros antagonistas PR como contraceptivo. Durante los pasados 19 años, la investigación ha sido llevada por grupos académicos y agencias sin animo de lucro (por ejemplo la Organizacion Mundial de la Salud) (OMS) y los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Ha existido la tendencia hacia el uso de dosis inferiores de mifepristona. Aunque se han ensayado muchos diferentes regimenes, la administracion continua de mifepristona ha sido la mas confiable para inhibir la ovulación.

La eficacia de la dosificacion continua de mifepristona ha sido evaluada para valorar las tasas de ovulacion. La administración continua de dosis inferiores de mifepristona (2-10 mg) ha mostrado evitar la ovulación en dos estudios: Spitz IM, et al, *Fert & Steril* 59 (5) 971-975, (Mayo 1993); Ledger et al, *Hum Reprod*, 7(7) 945-950 (Agosto 1992) y un ciclo de tratamiento con un número pequeño de sujetos de aproximadamente 5 por grupo de dosis. Una dosis continua de 1 mg pareció evitar la ovulacion en un estudio de 11 sujetos (Batista et al, *Am J Obstet Gynecol* 167 (10) 60-65 (Julio 1992)) pero no en otro estudio con 5 sujetos (Croxatto et al, *Hum Reprod*, 8 (1) 201-207 (Febrero 1993)). En el primer estudio (Croxatto et al, *Hum Reprod*, 13 (4)

13(4) 793-798 (Abril 1998)) al administrar mifepristona continuamente durante mas de un ciclo, 14 de 21 mujeres ovularon al menos una vez durante el tratamiento de 3 meses con 1 mg de mifepristona diariamente

El segundo estudio de mifepristona dado continuamente para inhibir la ovulacion fue hecho con 2 a 5 mg de mifepristona (Brown et al, Clin Endocrinol Metab 87 (1) 63-70 January 2002)) en dos sitios clínicos En el sitio de Edimburgo, las ovulaciones ocurrieron en 9 6% y 5 2% de ciclos con 2 y 5 mg, respectivamente, durante 4 meses de tratamiento En el sitio clínico de Shangai las ovulaciones ocurrieron en 2 5% y 1 2% de ciclos con dosis 5 mg, respectivamente Estas tasas de ovulacion bajas son comparables con algunas vistas para Algunos contraceptivos orales estándar de dosis baja (OC) que contienen progestina y estrógeno En razon a que estos estandares OC son dados en un ciclo de 21 días seguido por 7 días de placebo, se espera que un antagonista PR con una tasa de ovulacion baja se pudiera administrar en un régimen similar para suministrar buena efectividad contraceptiva

Cuando se da durante más de un ciclo un regimen continuo de mifepristona incrementa la ocurrencia de amenorrea Brown et al, citados anteriormente (2002) encontraron que en sujetos tratados durante 4 meses con 2 y 5 mg de mifepristona, la ocurrencia de amenorrea fue de 65% y 88% respectivamente, en el sitio de Edimburgo y 90% para ambas dosis, en el sitio de Shangai Todos los sujetos reportaron un sangrado menstrual en las 3 semanas despues de detener los 4 meses de tratamiento Esta alta tasa de

amenorrea es inaceptable para muchas mujeres que quieren tener un
sangrado menstrual mensual

Lo que se requieren son métodos de contracepcion para evitar
la amenorrea

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invencion suministra un regimen contraceptivo que involucra el suministro de un antagonista PR como un agente activo solo durante 21 a 27 dias consecutivamente luego de 1 a 7 dias en el cual ninguna cantidad efectiva de un agente activo se suministra Durante estos 1 a 7 dias, se puede administrar un placebo En general, a los 2 o 3 dias luego de completar la primera fase (en un periodo en el cual no se suministra antagonistas PR), ocurre la menstruacion

En un aspecto adicional, la invención suministra kits farmacéuticos útiles para administrar el régimen y los compuestos de la invencion

Otros aspectos y ventajas de la invención seran facilmente evidentes de la siguiente descripción detallada de la invención

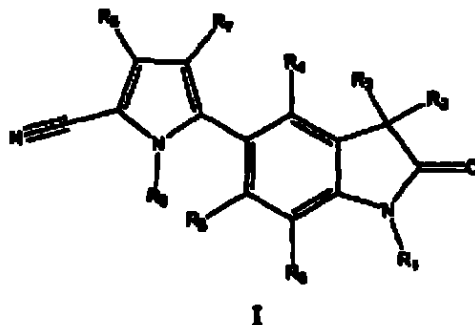
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invencion suministra un metodo de contracepcion en una hembra en periodo fértil Este método es particularmente util para hembras que buscan evitar la amenorrea

En este método, un antagonista PR, o combinación de antagonistas PR, se suministra durante un periodo de días consecutivos como el único agente activo (es decir anti-contraceptivo) con el fin de evitar la ovulación

Un antagonista PR puede ser cualquier compuesto que se una al receptor PR e inhiba la actividad de los agentes progestacionales. En esta descripción, el término agentes progestacionales y antagonistas receptores de progesterona se entienden como sinónimos.

Ejemplos de antagonistas PR que son útiles en la contracepción y en los regímenes contraceptivos de la invención incluyen los compuestos de fórmula 1



En donde, R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquénilo C_3-C_6 , alquínilo C_3-C_6 , R_2 y R_3 son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ donde n es 0 (es decir un enlace químico), 1, 2, o 3, R_4 es hidrógeno o halógeno, R_5 es hidrógeno, R_6 es hidrógeno o halógeno, R_7 es hidrógeno, alquilo, o halógeno, R_8 es hidrógeno, R_9 es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido, o $CCOR^A$, y R^A es alquilo, o alquilo sustituido, o

una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga, un tautómero de estos

En una modalidad R_1 es hidrogeno o alquilo y R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ donde n es 1 o 2 En otra modalidad, R_2 o R_3 , o ambos, son un alquilo C_1 a C_6 Por ejemplo, R_2 o R_3 , o ambos, puede ser etilo En otro ejemplo R_2 o R_3 , o ambos, son metilo En otra modalidad, R_9 es un alquilo C_1 a C_6 substituido o no substituido Por ejemplo, R_9 puede se metilo o etilo En otro ejemplo, R_9 es C_1 a C_2 substituido con fenilo En aun otra modalidad, R_9 es COOR^A En un ejemplo, R^A es terc-butilo

En otra modalidad, donde la estructura contiene un halogeno, el halógeno es un F Sin embargo, otros halógenos, por ejemplo, Cl, I o Br, se pueden seleccionar En una modalidad, R_6 es F En otra modalidad, R_4 es F

En una modalidad adicional, donde R_1 y/o R_9 son alquilo substituido, el alquilo se sustituye con un halógeno, nitrilo anillo de benceno En una modalidad, en donde R_1 es un cicloalquilo, este es alquilo C_3 a C_6

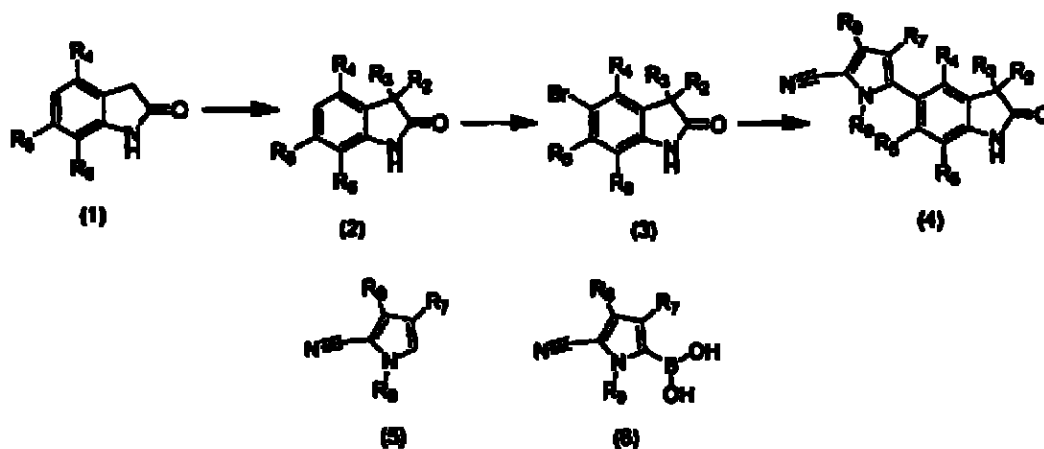
En aun otra modalidad, los antagonistas PR son 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(7'-fluoro-2'-oxo-1'2'-dihidrospro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(7-fluoro-2-oxo-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-

1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, terc-butilo-2-ciano-5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato, Metil-[5-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il] acetato, 5-(1-etil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-prop-2-in-1-il-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-[7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(1-bencil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-propil 1-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(7-fluoro-1-isobutil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(7-fluoro-1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(1-allyl-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(1-ciclohexil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(1-ciclopentil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, o prodroga de estos

Los compuestos de formula 1 son preparados al acoplar un oxindol con un pirrol sustituido. Especificamente, estos compuestos se pueden preparar mediante (a) alquilar un oxindol sustituido, (b) brominar el producto de (a), y acoplar el producto de (b) con un pirrol sustituido.

Deseablemente, los compuestos de formula 1 son fácilmente preparados por un experto en la técnica de acuerdo con los siguientes esquemas de materiales de partida comercialmente disponibles o materiales de partida que se pueden preparar utilizando los procedimientos de la literatura. Estos esquemas muestran la preparación de los compuestos representativos de esta invención. Las variaciones de estos métodos, u otros métodos conocidos en la técnica, pueden ser fácilmente utilizados por un experto en el arte dando la información suministrada aquí.

Esquema 1



De acuerdo con el esquema 1, un oxindol apropiadamente sustituido (1) se trata con una base adecuada (normalmente 2 o más equivalentes molares) y un agente alquilante para lograr oxindoles sustituidos (2). El rango de bases adecuadas incluye bases de alquil litio, butóxido terciario de potasio, hexametildisilazida sodio y bases similares. La base también se puede utilizar en conjunto con un aditivo. En general, los compuestos de la invención fueron preparados utilizando n-butil litio como la base en tetrahidrofurano anhidro (THF) en la

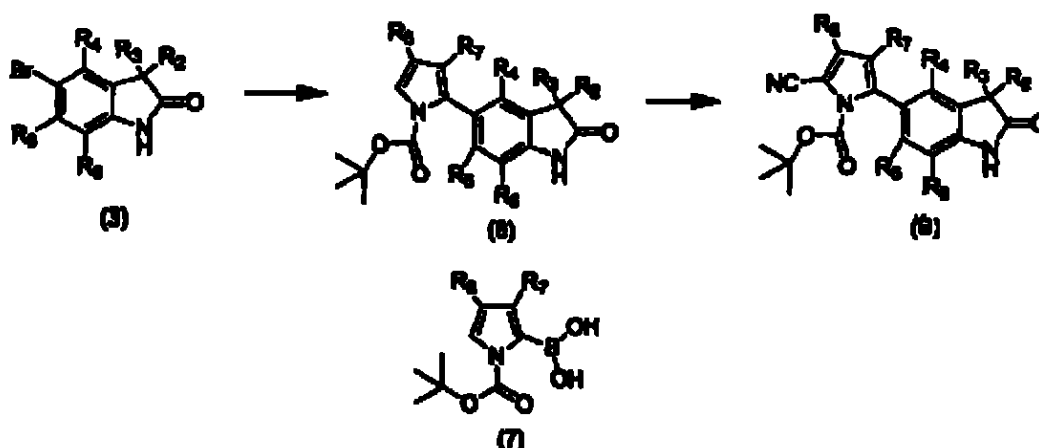
presencia de cloruro de litio El agente alquilante es ~~monofuncional~~ 86
formalmente un haluro de alquilo (por ejemplo bromuro o yoduro)
pero podría ser un triflato, tosilato o mesilato Si un
equivalente del agente alquilante se utiliza entonces el
oxindol resultante sera monosustituido Con dos equivalentes,
luego el oxindol será disustituido Si el agente alquilante es
bifuncional (por ejemplo un haluro u otro grupo saliente o ambos
extremos de una cadena de alquilo) entonces se produce el anillo
espirociclico

Los oxindoles (2) son luego brominados para dar el compuesto
(3) La brominacion es convenientemente llevada a cabo con bromo
en un solvente tal como cloruro de metileno o acido acetico, que
puede ser amortiguado con un aditivo tal como acetato de sodio
La brominación se puede lograr con N-bromosuccinimida o bromuro
de piridinio por bromuro El compuesto (3) es luego convertido al
compuesto (4) bajo la accion de un catalizador de paladio y un
compañero de acoplamiento adecuado El compañero de acoplamiento
se puede formar in situ de un pirrol (5) y di-isopropilamida de
litio y un trialquil borato o puede ser el ácido boronico pre-
formado (6) La fuente de paladio es normalmente de
tetraakis(trifenilfosfino) paladio (0) u otra fuente adecuada tal
como dibenzilideno acetona de paladio en la presencia de
tributilfosfina (Fu, G C et al, *Journal of the American
Chemical Society*, 2000, 122, 4020, para sistemas de catalizadores
alternos también ver Hartwig, J F et al, *Journal of Organic
Chemistry*, 2006, 67, 5553) Tambien se requiere una base en la
reacción, las lecciones normales son carbonato de sodio o
potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, fosfato de

potasio o base de amina terciaria tal como trietilamina La escogencia de solventes incluye THF, dimetoxietano (DME), dioxano, etanol, agua, y tolueno entre otros Dependiendo de la reactividad de los compaños de acoplamiento y reactivos, la reaccion se puede conducir hasta el punto de ebullicion de los solventes, o puede de hecho ser acelerada bajo irradiación en microondas, si es necesario

Alternativamente, los compuestos (1) a (3) se pueden preparar de acuerdo con las rutas descritas en la Solicitud de Patente Provisional US Nos 60/676,149 y 60/676,381, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad

Esquema 2



Como estrategia alternativa se puede utilizar cuando $R_3 =$ a hidrógeno, el esquema 2 Así el bromuro (3) se acopla con acido pirrol borónico de la formula (7) bajo las condiciones como se describió anteriormente El compuesto (8) se puede convertir al nitrilo (9) Esto es mas convenientemente logrado por la acción de clorosulfonilisocianato seguido por el tratamiento con DMF, aunque otros métodos tambien estan disponibles El grupo

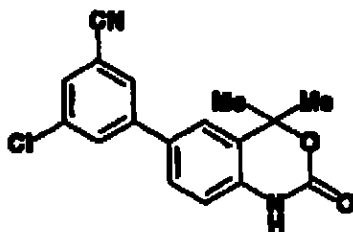
88

protector t-butilcarbonato es luego removido para lograr el producto (4), $R_9 = H$

Cuando R_1 va a ser un grupo alquilo sustituido, entonces el compuesto (4) se trata con una base adecuada (por ejemplo hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o carbonato de cesio) en un solvente tal como THF o DMF, seguido por tratamiento con el agente alquilante apropiado. El agente alquilante sería normalmente un haluro de alquilo, un sulfonato de alquilo (tosilato, mesilato o triflato por ejemplo)

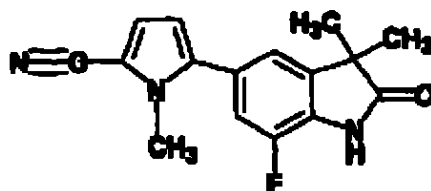
Otro ejemplo de antagonistas PR útiles en la invención incluyen mifepristona, onapristona, lilopristona (M Bygdeman et al, *Acta Obstet, Suppl* 1997, 164 75-7), asoprisinil (D Demanno et al, *Steroids*, 68(10-13) 1019-1032 (November 2003), K Schwalisz et al, *Semin Reprod Med* (May 2004), 22(2) 113-9), y CDB-2914 (P Stratton et al *Hu Reproduction*, 15 (5) 1092-1099 (May 2000))

En una modalidad deseable, el antagonista PR utilizado en los regimenes y kits de la invención es 3-cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1, 4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrilo que tiene la formula



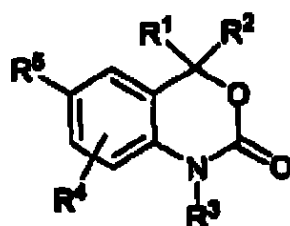
O sales farmacéuticamente aceptables, ~~ésteres~~^{nnnng}, u otras formas de prodrogas de estos Este compuesto y metodos de producir lo mismos ha sido distinto en las Patentes US Nos 6,566,358, 6,509,334, y 6,713,478, que se incorporan aqui como referencia

En otra modalidad deseable, el antagonista PR 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, que tiene la formula



O las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, u otras formas de prodroga de éstas

En aún una modalidad adicional, un experto en la tecnica puede utilizar un antagonista PR de la formula II



II

R¹ y R² son sustituyentes independientes seleccionados de entre H, alquilo C₁ a C₆ sustituido, alquenilo C₂ a C₆, alquenilo C₂ a C₆ sustituido, alquinilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆

sustituido, cicloalquilo C₃ a C₈, cicloalquilo C₃ a C₈ sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, COR^A, y NRBCOR^A,

O R¹ y R² son fusionados para formar

a) un anillo espirocíclico saturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos,

b) un anillo espirocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o mas dobles enlaces carbono-carbono, o

c) Un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados de entre O, S y N, el anillo espirocíclico de a), b) y c) es opcionalmente sustituido por de 1 a 4 grupos seleccionados de entre flúor, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, tioalquilo C₁ a C₆, -CF₃, -OH, -CN, NH₂, -NH(alquilo C₁ a C₆), y -N(alquilo C₁ a C₆)₂,

R^A es H, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₃, o aminoalquilo C₁ a C₃,

R^B, es H, alquilo C₁ a C₃, o alquilo C₁ a C₃ sustituido,

R³ es H, OH, NH₂, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, alquenilo C₃ a C₆, alquenilo C₃ a C₆ sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, o COR^C,

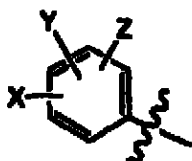
R^c es H, alquilo C_1 a C_3 , alquilo C_1 a C_3 sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C_1 a C_3 , alcoxi C_1 a C_3 sustituido, aminoalquilo C_1 a C_3 , o aminoalquilo C_1 a C_3 sustituido,

R^d es H, halogeno, CN, NO₂, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, alquinilo, o alquinilo sustituido, alcoxi C_1 a C_6 , alcoxi C_1 a C_6 sustituido, amino, aminoalquilo C_1 a C_6 , o aminoalquilo C_1 a C_6 sustituido,

R^5 se selecciona de entre a) y b)

a) un anillo de benceno sustituido que contiene los sustituyentes X, Y y Z como se muestra adelante

b)



En donde

X se selecciona de entre halógeno, CN, alquilo C_1 a C_3 , alquilo C_1 a C_3 sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi C_1 a C_3 , alcoxi C_1 a C_3 sustituido, tioalcoxi C_1 a C_3 , ioalcoxi C_1 a C_3 sustituido, amino, aminoalquilo C_1 a C_3 , o aminoalquilo C_1 a C_3 sustituido, NO₂, perfluoroalquilo C_1 a C_3 , anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene en su estructura 1 a 3 heteroátomos, COR^D, OCOR^D, Y NR^E, COR^D,

nnnnn 92

R^D es H, alquilo C_1 a C_3 , alquilo C_1 a C_3 sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C_1 a C_3 , alcoxi C_1 a C_3 sustituido, aminoalquilo C_1 a C_3 , o aminoalquilo C_1 a C_3 sustituido,

R^E es H, alquilo C_1 a C_3 , o alquilo C_1 a C_3 sustituido,

Y y Z son sustituyentes independientes seleccionados de entre H, halogeno, CN, NO_2 , amino, aminoalquilo, alcoxi C_1 a C_3 , alquilo C_1 a C_3 , y tioalcoxi C_1 a C_3 , o

b) un anillo de cinco a seis miembros que tiene en su estructura 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S, SO, SO_2 , o NR^G y que contiene uno o dos sustituyentes independientes seleccionados de H, halogeno, CN, NO_2 , amino, alquilo C_1 a C_3 , alcoxi C_1 a C_3 , aminoalquilo C_1 a C_3 , COR^F , Y $NR^G COR^F$,

R^F es H, alquilo C_1 a C_3 , alquilo C_1 a C_3 sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C_1 a C_3 , alcoxi C_1 a C_3 sustituido, aminoalquilo C_1 a C_3 , o aminoalquilo C_1 a C_3 sustituido,

R^G es H, alquilo C_1 a C_3 , o alquilo C_1 a C_3 sustituido,

R^G es H o alquilo C_1 a C_3 ,

O una sal farmacéuticamente aceptable de este

En otra modalidad, los compuestos utilizados en esta invención se caracterizan por la fórmula 1, en donde

nnn93 93

$R^1 = R^2$ y son CH_3 , o

R^1 y R^2 son un anillo espirocíclico saturado construido al fusionar R^1 y R^2 para formar un anillo espirocíclico de 6 miembros,

R^3 es H, OH, NH_2 , CH_3 , CH_3 sustituido, COR^C ,

R^C es H, alquilo C_1 a C_3 , o alcoxi C_1 a C_4 ,

R^4 es H, halogeno, NO_2 , CN, o alquilo C_1 a C_3 ,

R_5 es un anillo de benceno disustituido que contiene los sustituyentes X y Y como se muestra adelante



X se selecciona de entre halógeno, CN, metoxi, NO_2 , y 2-tiazol,

Y es H o F, o

R^5 es un anillo de cinco miembros con la estructura



U es O, S, o NH,

X es halogeno, CN, o NO_2 , siempre y cuando, cuando U sea NR^6 , X' no es CN,

Y' es H o alquilo C_1 a C_4

Y sales farmacéuticamente aceptables

b nnnn 94

En una modalidad adicional, el compuesto 1, 4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona de las Patentes US NOs 6,509,334, 6,566,358, y 6,713,478 son utiles en la invencion

Otros compuestos adecuados para uso en la presente invencion incluyen, por ejemplo, los compuestos 1, 3-dihidro-indol-2-ona de la Patente US NOs 6,391,907, Los compuestos 2,3-dihidro- 1H-indol de la Patente US No 6,417,214, las benzimidazolonas y análogos de éstos descritos en la Patente US No 6,380,235, el 2,1-benzisotiazolina, 2,2-dioxidos de la Patente US No 6,339,098, los ciclocarbamatos y cicloamidas descritos en las Patente US No 6,306,851 y 6,441,019, la urea ciclica y los derivados de amida ciclica descritos en la Patente US No 6,369,056, y los derivados de quinazolinona y benzoxazina descritos en la Patente US No 6,358,948 Aún otros compuestos adecuados para uso en la presente invencion incluyen, por ejemplo, ORG-31710, ORG-33832, ORG-33245, ORG-33628, ORG-31806, RU-2992, RU-1479, RU-25056, RU-49295, mifepristona/RU-486, RU-46556, CDB-4124, J-956, Asoprisnil/J-867, RWJ-26819, LG1127, LG120753, LG120830, LG1447, LG121046, CDB-2914, CGP-19984A, RTI-3021-012, RWJ-25333, ZK-136796, ZK-114043, Onapristona/ZK-28299, Lillopristona/ZK-98734, ZK-136798, y ZK-137316

Ejemplos de antagonistas PR adecuados se pueden encontrar en las Patente US Nos 6,391,907, 6,608,086, 6,417,214, 6,380,235, 6,339,098, 6,306,851, 6,369,056, y 6,358,498

nnn05 95

El término "alquilo" se utiliza aquí para referirse tanto a grupos hidrocarburos alifáticos saturados con cadena tanto recta como ramificada que tienen uno a ocho átomos de carbono, deseablemente uno a seis átomos de carbono (es decir C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆), "alquenilo" está destinado a incluir tanto grupos alquilo de cadena recta como ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono y 2 a 8 átomos de carbono, deseablemente 2 a 6 átomos de carbono, el grupo "alquinilo" está destinado a cubrir tanto grupos alquilo de cadena recta como ramificada con al menos un enlace carbono-carbono y 2 a 8 átomos de carbono, deseablemente 2 a 6 átomos de carbono

Los terminos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", y "alquinilo sustituido", se refieren a alquilo, alquenilo, y alquinilo tal como se describieron teniendo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que incluye halogeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterociclico, arilo sustituido, heterociclico sustituido, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, o ariltio. Estos sustituyentes se pueden unir a cualquier grupo alquilo, alquinilo, o alquenilo, siempre y cuando las uniones constituyan una porcion química estable

El termino "acilo" como se utiliza aqui se refiere a un sustituyente carbonilo, es decir, un grupo C(O)(R) donde R es un grupo hidrocarburo alifatico saturado de cadena recta o ramificada que incluye, sin limitación, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo. Deseablemente, los grupos R tienen de 1 a 8 átomos de carbono, y mas deseablemente 1 a 6 átomos de carbono. El

~~nnnag~~ 96

termino "alquilo sustituido" prefiere a un grupo acilo que es sustituido con uno o mas grupos que incluyen halógeno, CN, OH, y NO₂

El término "arilo" se utiliza aquí para referirse a un sistema aromático que puede ser un anillo simple o anillos multiples aromaticos fusionados o ligados juntos tal como al menos una parte de las formas de anillos fusionados o ligadas al sistema aromatico conjugado Los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, y fenantrilo

El termino "arilo sustituido" se refiere a arilo tal como se definio teniendo 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre halogeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquillamino, o ariltio

El término "heterociclico" se utiliza aquí para describir un anillo heterociclico monociclico o multicíclico estable de 4 a 7 miembros el cual es saturado, parcialmente insaturado, o insaturado y que consiste de átomos de carbono de 1 a 4 heteroatomos seleccionados de entre los atomos N, O Y S Los átomos N y S se pueden oxidar El anillo heterocíclico también incluye cualquier anillo multicíclico del cual cualquiera de los anillos heterociclicos anteriormente definidos se fusiona a un anillo de arilo El anillo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroatomo o atomo de carbono siempre y cuando la estructura resultante sea quimicamente estable Tales grupos

nnno- 97

heterocíclicos incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, azepinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piradazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, furilo, benzofuranilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfoxido, e isoquinolinilo

El término "heterocíclico sustituido" se utiliza aquí para describir el heterocíclico como se definió que tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre, sin limitación, halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, o ariltio

El término "ariltio" como se utiliza aquí se refiere al grupo S (arilo), donde el punto de unión es a través del átomo de azufre del grupo arilo se puede opcionalmente sustituir El término "alcoxi" se utiliza aquí para referirse al grupo OR, donde R es alquilo o alquilo sustituido El término "ariloxi" se utiliza aquí para referirse al grupo OR, donde R es arilo o arilo sustituido El término "alquilcarbonilo" se utiliza aquí para referirse al grupo RCO, donde R es alquilo o alquilo sustituido El término "alquilcarboxi" se utiliza aquí para referirse al grupo COOR, donde R es alquilo o alquilo sustituido El término "aminoalquilo" se refiere tanto a aminas secundarias y terciarias en donde los grupos alquilo o alquilo sustituidos, que contienen 1 a 8 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes al

punto de union esta sobre el atomo de nitrógeno El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F o I

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar origen a isómeros ópticos y diastereómeros Aunque se muestran sin respecto a la estereoquímica, los compuestos pueden incluir isómeros ópticos y diastereómeros, los estereoisómeros R y S racémicos y resueltos enantioméricamente puros, otras mezclas de los estereoisómeros R y S, y sales farmacéuticamente aceptables de estos

Los compuestos de la presente invención también pueden comprender formas tautoméricas de las estructuras suministradas aquí caracterizadas por la bioactividad de las estructuras dibujadas Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en las formas de sales derivadas de ácidos o bases farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, los ácidos acéticos, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, masónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, camforsulfónico, y ácidos aceptables similarmente conocidos Las sales se pueden formar de bases inorgánicas, deseablemente sales de metal alcalino, por ejemplo, sodio, litio, o potasio, y bases orgánicas, tales como amonio, mono-, di-, y trimetilamonio, mono-, di-, y trietilamonio, mono-, di-, y tripropilamonio (iso y

normal), etildimetilamonio, benzildimetilamonio, ciclohexilamonio, benzilamonio, dibenzilamonio, piperidinio, morfolinio, pirrolidinio, piperazinio, 1-metilpiperidinio, 4-etilmorfolinio, 1-isopropilpirrolidnio, 1,4-dimetilpiperazinio, 1-n-butilpiperidinio, 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- y trietanolamonio, etil dietanolamonio, n-butylmonoetanolamonio, tris(hidroximetil) metilamonio, fenilmonoetanolamonio y similares

Las sales alcalinas fisiológicamente aceptables y las sales de metal alcalinotérreas pueden incluir, sin limitacion, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio en las formas de esteres, y carbamatos. Otras formas de "prodrogas" convencionales también se pueden utilizar las cuales, cuando se suministran en tal forma, se convierten a una porción activa in vivo.

Estas sales, así como también otros compuestos de la invencion pueden estar en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas de "prodrogas" las cuales, cuando se administran en tal forma, convierten a la porción activa in vivo. En una modalidad habitualmente preferida, las prodrogas son ésteres. Ver, por ejemplo, B. Testa y Caldwell, "Prodrugs Revisited: The Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3) 233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

Los compuestos discutidos aquí también comprenden "metabolitos" que son productos únicos formados al procesar los compuestos de la invención por una célula o paciente. Deseablemente, los metabolitos son formados in vivo.

El metodo de la invencion se desarrolla durante un periodo de tiempo que corresponde a la longitud del ciclo menstrual, es decir, en el rango de 23 a 35 días, con 28 días siendo el promedio Así, el metodo de la invencion involucra el suministro de una unidad de dosis diaria que contiene una cantidad efectiva de un agente activo que consiste de un antagonista PR a una hembra en periodo fértil durante un intervalo de tiempo de 18 a 28 días consecutivos seguido por 1 a 7 días consecutivos en los cuales ninguna cantidad efectiva del agente activo se suministra al sujeto

El término "cantidad efectiva" de un antagonista o antagonistas PR es una dosis que evita la contracepcion Sin querer estar obligado por ninguna teoría, esto se logra primariamente al prevenir la ovulación El término "sin cantidad efectiva" de un antagonista o antagonistas PR se utiliza para referirse a los 1 a 7 dias luego del suministro de una cantidad efectiva de él o los antagonistas PR Durante este periodo, deseablemente, ninguna cantidad del o los antagonistas PR se suministra al animal Sin embargo, es posible, dependiendo de la ruta de suministro, que la formulación de liberacion sostenida pueda ser "chorreada" y continúe el suministro de cantidades bajas de un antagonista PR las cuales no son efectivas en la contracepción durante este periodo La fase "sin cantidad efectiva" comprende el suministro de ninguna cantidad de antagonista o antagonistas PR

De acuerdo con la presente invención, una hembra es deseablemente humana

Sin embargo, como se utiliza aquí, una hembra puede incluir mamíferos normales, por ejemplo, ganado o rebaños, caballos, cerdos, animales domésticos, etc. En un aspecto, el método de la invención involucra el suministro de unidades de dosis diarias que contienen un agente activo durante 28 días consecutivos. En la modalidad, el régimen consiste de suministrar un antagonista PR a una hembra en período fértil durante un intervalo de tiempo de 21 a 27 días consecutivos seguido por 1 a 7 días consecutivos en la cual no se le da al sujeto ninguna cantidad efectiva o ninguna cantidad de agente activo. Opcionalmente, el período de 1 a 7 días en el cual ninguna cantidad de un agente efectivo se suministra al sujeto puede involucrar el suministro de una segunda fase de unidades de dosis diarias de 1 a 7 días de un placebo farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, durante este "período de placebo", ningún placebo se administra.

En una modalidad, el método de la invención involucra el suministro de un antagonista PR como el agente activo solo durante 21 días consecutivos seguido por 7 días en el cual ninguna cantidad efectiva de un agente activo se suministra. Opcionalmente, durante estos 7 días, una segunda fase de 7 unidades de dosis diarias de un placebo oral y farmacéuticamente se puede suministrar.

En otra modalidad, el método de la invención involucra el suministro de un antagonista PR como el único agente activo.

durante 23 días consecutivos luego de 5 días en los cuales ninguna cantidad efectiva del agente activo se suministra Opcionalmente, durante estos 5 días, una segunda fase de 5 unidades de dosis diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable se puede suministrar

En una modalidad adicional, el método de la invención involucra suministrar un antagonista PR como el único agente activo durante 25 días consecutivos seguidos por 3 días en los cuales ninguna cantidad efectiva de un agente activo se suministra Opcionalmente, durante estos 3 días, una segunda fase de 3 unidades de dosis diaria de un placebo farmacéuticamente aceptable se puede suministrar

En aun otra modalidad, el método de la invención involucra suministrar un antagonista PR como el único agente activo durante 27 días consecutivos seguido por 1 día en el cual ninguna cantidad efectiva del agente activo se suministra Opcionalmente, una segunda fase de una unidad de dosis diaria de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable se puede suministrar

Esta invención también incluye el uso de composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos antagonistas PR como el ingrediente activo único de la formulación y régimen Los compuestos antagonistas PR son formulados con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable

Adecuadamente, los antagonistas PR utilizados en la invención son formulados para el suministro por medio de

cualquier ruta adecuada que incluye, por ejemplo, transdérmica, de mucosa (intranasal, bucal, vaginal), u oral, parenteral, etc , por cualquier dispositivo de suministro adecuado que incluye, por ejemplo, parches transdérmicos, cremas topicas o geles, anillos vaginales, entre otros

Cuando los compuestos son empleados para las utilidades anteriores, ellos se pueden combinar con uno o mas vehículos excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solventes, diluyentes y similares Cuando se formula para suministro oral, los compuestos antagonistas PR pueden estar en la forma de una tableta, capsula, tubo de gel, polvos disperables, gránulos, o suspensiones que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0.5 a 5% de agente de suspension, melazas que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 10 a 50% de azucar, y elixires que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 20 a 50% de etanol, y similares Cuando se formulan para suministro parenteral, las composiciones se pueden suministrar en la forma de soluciones inyectables estériles o suspensiones que contienen desde aproximadamente 0.05 a 5% de agente de suspensión en un medio isotónico Tales preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 25 a 90% de ingrediente activo en combinación con el vehículo, más usualmente entre aproximadamente 5% y 60% en peso

La dosis efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de la administración y la severidad de la condición a ser tratada Sin embargo, en general, son obtenidos resultados satisfactorios

cuando los compuestos de la invención se administran en una dosis diaria desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso de cuerpo de animal, aproximadamente 1 a aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/kg, deseablemente dados diariamente o en una forma de liberación sostenida

Para mamíferos más grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente a 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a 80 mg. Las formas de dosis adecuadas para uso interno comprenden desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 500 mg de peso de cuerpo de animal, aproximadamente 1 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg o aproximadamente 100 a 150 mg del compuesto activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El régimen de dosis se puede ajustar para suministrar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas se pueden administrar diariamente o la dosis puede ser proporcionalmente reducida como se indica por las exigencias de la situación terapéutica.

Estos compuestos activos (uno o más antagonistas PR) se pueden administrar oralmente. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicalcio, celulosa microcristalina, sucrosa y caolín, aunque los vehículos líquidos incluyen agua estéril, tensoactivos no iónicos, etanol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicoles líquidos), mezclas adecuadas

de estos, y aceites vegetales y comestibles tales como aceite de maiz, mani y sesamo, segun sean apropiados a la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular de la administración deseada. Los adyuvantes empleados de consumo en la preparación de las composiciones farmacéuticas pueden estar ventajosamente incluidos, tales como agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes preservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de facilidad de la preparación y administración son composiciones sólidas, particularmente tabletas y capsulas duras para llenar o capsulas líquidas para llenar. La administración oral del compuesto se prefiere. Estos compuestos activos pueden ser administrados por vía de un anillo vaginal. Adecuadamente el uso del anillo vaginal es calculado para un ciclo de 28 días. En una modalidad, el anillo se inserta en la vagina, y permanece en su lugar durante 3 semanas. Durante la cuarta semana, el anillo vaginal se remueve y ocurre la menstruación. La siguiente semana se inserta un nuevo anillo para ser usado otras tres semanas hasta que es tiempo del siguiente periodo. En otra modalidad, el anillo vaginal se inserta semanalmente, y es reemplazado durante tres semanas consecutivas. Entonces, luego de una semana sin el anillo, se inserta un nuevo anillo para iniciar un nuevo regimen. En aún otra modalidad, el anillo vaginal se inserta durante periodos de tiempo mas largos o mas cortos.

Para uso en el anillo vaginal, un compuesto antagonista PR se formula de una manera similar a aquella descrita para los

compuestos contraceptivos previamente descritos para el suministro por vía de un anillo vaginal Ver, por ejemplo, Patente US Nos 5,972,372, 6,126,958, y 6,125,850

Opcionalmente, una composición antagonista PR se puede formular para el suministro parenteral en una formulación de liberación sostenida y será administrada mediante inyección, por ejemplo, mensual o trimestralmente

En otro aspecto de la invención, un compuesto antiprogestina se formula para el suministro por vía de una crema o un gel o mediante una ruta adecuada. Adecuadamente, los vehículos para tales rutas son conocidos por aquellos expertos en la técnica

En aun otro aspecto de la invención, el o los compuestos antagonistas PR son suministrados por vía de parche transdérmico. Adecuadamente, el uso del parche es calculado para el ciclo de 28 días. En una modalidad, el parche se aplica por vía de un adhesivo adecuado sobre la piel, en donde esta permanece durante una semana y es reemplazado semanalmente durante un periodo de tres semanas. Durante la cuarta semana, no se aplica ningún parche y ocurre la menstruación. La siguiente semana se aplica un nuevo parche para ser portado para iniciar un nuevo régimen. En aun otra modalidad, el parche permanece en su lugar durante periodos mas largos o mas cortos de tiempo. Esta invención también incluye kits o paquetes de formulaciones farmacéuticas diseñadas para uso en los regímenes descritos aquí. Adecuadamente, los kits contienen uno o mas compuestos antagonistas PR como se describieron aquí.

. 00107 107

En una modalidad, los antagonistas PR se seleccionan de entre mifepristona, onapristona, lilopristona, asoprisinil, CDB-2914, y formulas I y II mostradas anteriormente. En otra modalidad, el antagonista PR se selecciona de entre aquellos en la Patente US Nos 6,391,907, 6,608,086, 6,417,214, 6,380,235, 6,339,098, 6,306,851, 6,369,056, y 6,358,948.

En una modalidad adicional, el antagonista PR es 3-cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo.

En otra modalidad el antagonista PR es 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Ventajosamente, para uso en los kits de la invención, el antagonista PR se formula para el vehículo de ruta del suministro deseado. Por ejemplo, un antagonista PR se puede formular para el suministro oral, suministro parenteral, anillo vaginal, suministro transdérmico, o suministro de mucosa, como se discutió en detalle anteriormente.

En una modalidad, el kit de la invención se diseña para administración oral diaria durante un ciclo de 28 días, deseablemente para una administración oral por día, y organizada con el fin de indicar una formulación oral simple o una combinación de formulaciones orales a ser tomadas cada día del ciclo de 28 días. Deseablemente cada kit incluya tabletas orales.

para ser tomadas en cada uno de los días específicos, deseablemente una tableta oral contendrá cada una de las dosis diarias combinadas indicadas. Por ejemplo, un kit de la invención puede contener 21 a 27 unidades de dosis diaria de una cantidad efectiva de un agente activo y, opcionalmente 1 a 7 unidades de dosis diaria de un placebo y otros componentes apropiados que incluyen, por ejemplo, instrucciones de uso.

El kit de la invención es preferiblemente un paquete (por ejemplo un paquete de vejigas) que contiene las dosis diarias dispuestas en el orden en el cual van a ser tomadas.

En otra modalidad, el kit de la invención se diseña para la administración semanal o mensual por vía del anillo vaginal durante un ciclo de 28 días. Adecuadamente, tal kit contiene paquetes individuales para cada uno de los anillos vaginales, es decir, 1 a 3, requeridos para un ciclo mensual y otros componentes apropiados, que incluyen, por ejemplo, instrucciones para uso.

En otra modalidad, el kit de la invención se diseña para la administración semanal o mensual por vía del parche transdérmico durante un ciclo de 28 días. Adecuadamente, tal kit contiene paquetes individuales para cada uno de los parches, es decir, 1 a 3, requeridos para un ciclo mensual y otros componentes apropiados que incluyen, por ejemplo, las instrucciones de uso.

En aun otra modalidad, el kit de la invención se diseña para el suministro parenteral de los antagonistas PR. Tal kit es

tipicamente diseñado para el suministro en casa y puede incluir agujas, jeringas, y otros empaques e instrucciones aplicadas para uso

En aun otra modalidad, el kit de la invención contiene un compuesto antagonista PR en un gel o formulación de crema. Opcionalmente, el kit puede incluir paquetes apropiados tales como un tubo u otro recipiente, un aplicador, y/o instrucciones para uso.

En cada uno de los regimenes y kits descritos aqui, se prefiere que la dosis diaria de cada uno de los componentes farmacologicamente activos del régimen permanezca fijo en cada fase particular en la cual se administra. Tambien se entiende que las unidades de dosis diarias descritas a ser administradas en el orden descrito, con una primer fase seguida en orden por la segunda fase opcional. Para ayudar a facilitar el cumplimiento con cada régimen, también se prefiere que los kits contengan el placebo descrito para los dias finales del ciclo. Se prefiere adicionalmente que cada paquete o kit comprenda un paquete farmacologicamente aceptable que tiene indicadores para cada día del ciclo de 28 días tal como un paquete de vejigas marcado, un suministrador de cuadrante u otros paquetes conocidos en la tecnica.

Estos regimenes de dosis se pueden ajustar para suministrar la respuesta terapéutica optima. Por ejemplo, varias dosis divididas para cada componente se pueden administrar diariamente o la dosis puede ser proporcionalmente incrementada o reducida.

nn110- 110

como se indique por las exigencias de la situacion terapeutica

En las descripciones presentes, la referencia a la unidad de dosis diaria también puede incluir unidades divididas que son administradas durante el curso de cada día del ciclo contemplado

Los siguientes ejemplos son ilustrativos solamente y no pretenden ser una limitacion de la presente invención

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-dihidro-1h-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A 2,6-difluoronitrobenceno

2,6-Difluoroanilina (110 g 85 mmol) en ácido acetico glacial (50 mL) se agrega lentamente a una suspensión agitada de perborato tetrahidrato de sodio (65 g, 422 mmol) en acido acético glacial (250 mL) a 80°C La temperatura se mantuvo entre 80-90°C durante 1 hora La mezcla de reaccion enfriada se vierte en agua y se extrae dos veces con dietileter y las capas organicas combinadas se lavaron con una solucion diluida de bicarbonato de sodio, se secaron (MgSO₄) y vaporaron El residuo se purificó mediante cromatografia de columna de gel de silice (Hexano THF, 9:1) y el producto se lava con hexano para lograr 2,6-difluoronitrobenzeno (70 g) que se utilizó sin examen adicional

B dimetiléster de ácido 2-(3-Fluoro-2-nitro-fenil)-malónico

A una solución de 2,6-difluoronitrobenceno (5,0 g, 31 44 mmol) en dimetilformamida seca (DMF-50 mL) se agrega carbonato de potasio (4 41 g, 32 mmol) y dimetilmalonato (3 6 mL, 31 44 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 65°C y se agita durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza con HCl acuoso diluido y se extrae con etileter, se seca (MgSO₄), y se concentró in vacuo. La cristalización del hexano/acetato de etilo (95/5), da dimetiléster de ácido 2-(3-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico (4 6, 54%). HRMS calculado para C₁₁H₁₀FN₂O₆, 271 0492, encontrado (ESI, [M+H]⁺), 272 0576.

C ácido (3-Fluoro-2-nitro-fenil)-acético

Dimetiléster de ácido 2-(3-Fluoro-2-nitro-fenil)-malónico (12 g, 44 mmol) en 200 mL de ácido clorhídrico 6N (6N, 200 mL) se calienta bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 250 mL de agua y se extrae con dietileter, se seca (MgSO₄), y se concentra in vacuo. La cristalización de hexano/acetato de etilo (95/5) da ácido (3-fluoro-2-nitro-fenil)-acético (7 6g, 54%) y se utiliza sin examen adicional.

D 7-Fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Ácido (3-fluoro-2-nitro-fenil)-acético (9 6g, 48 mmol) se disuelve en ácido acético (100 mL) y se hidrogena sobre paladio sobre carbono al 10% (1 3 g) a 50 libras por pulgada cuadrada.

(psi) durante 24 horas. El catalizador se remueve mediante filtración a través de reactivo de Celita y el solvente se evapora. En la mezcla entonces se disuelve metanol (100 mL), se agrega ácido para-toluenosulfónico (50 mg) y la mezcla se calienta hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría, se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo, se seca (MgSO_4), y se evapora. El sólido se tritura con hexano/acetato de etilo (95/5) para dar 7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (6 g, 83%) HRMS calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}$, 151.0433, encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 152.0515.

E 7-Fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (7.3 g, 48 mmol) y cloruro de litio (6.67 g, 158 mmol) se disolvieron en THF (200 mL). La solución fue luego enfriada a -78°C y se agrega n-butilitio (2.5 M, 40 mL, 100 mmol) lentamente durante un periodo de 15 minutos. Después de 20 minutos a -78°C , se agrega yoduro de metilo (6 mL, 96 mmol) y la mezcla se le permite calentarse a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo, se seca (MgSO_4), y se concentra *in vacuo*. La cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/acetato de etilo 9/1 luego 8/2) da 7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (4.1 g, 48%) HRMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}$, 179.0831, encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 180.0831.

F 5-Bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (4.1 g, 22.9 mmol), se disolvieron en diclorometano (100 mL) y ácido acético (2 mL) a temperatura ambiente. Se agrega bromuro (1.2 mL, 23 mmol) y a la solución se le permite agitarse durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en solución de tiosulfato de sodio, se extrae con dietileter, se seca (MgSO_4), se evapora y el producto crudo se tritura con hexano para dar 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (4.84 g, 82%) HRMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFNO}$, 256.9852, encontrado (ESI, $[\text{M}-\text{H}]$), 255.9781.

G 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

5-Bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (5.16 g, 20.0 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirrolbaborónico (5.4 g, 36 mmol), KF (3.83 g, 66 mmol), y aducto monocloroformo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (516 mg, 0.500 mmol) se agregan a un recipiente de fondo redondeado de 200 mL bajo nitrógeno. El recipiente se sella y se purga con nitrógeno durante 5 min. Se agrega THF (50 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. Una solución de tri-*t*-butilfosfina (10% de peso en hexano) (2.97 mL, 1.00 mmol) se agrega por vía de la jeringa y la mezcla se agita vigorosamente a 25°C durante 5 horas. La mezcla se diluye con 250 mL de EtOAc, se filtra a través de un tapón de gel de sílice, se lava con 200 mL de EtOAc y se concentra para dar un semisólido café/negro crudo. La purificación mediante cromatografía flash (20% de acetona/hexano) logra el compuesto del título (4.5 g,

80%) como un sólido blanco apagado HRMS calculado para $C_{16}H_{14}FN_3O$, 283 1121, encontrado (ESI, [M-H]), 282 1034

El HPLC analítico Mayor = 98 9% a 210-370 nm ventana = 99 2% a 286nm (max abs) RT = 8 7 min 85/15-5/95 (Ammon Form Buff Ph = 3 5/ACN+MeOH) durante 10 min, mantenido 4 min, el instrumento Xterra® RP18, 3 5 μ , 150 X 4 6 mm

EJEMPLO 2

5-(4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A dimetiléster de ácido 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-malónico

A una solución de 2,3-difluoronitrobenceno (9 g, 56 mmol) en DMF se agrega carbonato de potasio (13 8 g, 100 mmol) y dimetilmalonato (6 88 mL, 60 mmol) La mezcla de reacción se calienta a 65°C se agita 24 horas La mezcla se enfría, se neutraliza con HCL diluido y se extrae con dietiléter, las capas orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentraron in vacuo El producto crudo se recrystaliza de hexano/acetato de etilo (95/5), y se filtra para lograr el dimetiléster de ácido 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-malónico (6 6 g, 43%)

B Ácido (2-fluoro-6-nitrofenil) acético

Dimetilester de ácido 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-malónico
(6.5 g, 23.98 mmol) se refluieron en 200 mL de ácido clorhídrico
6N durante 24 horas. El sólido se recolecta mediante filtración
de succión, y se seca para dar 3.3 g, 54% de rendimiento del
compuesto del título.

C 4-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Ácido (2-fluoro-6-nitrofenil)acético (3.3 g, 16.6 mmol) se
disolvieron en ácido acético (20 mL) y se hidrogenaron sobre
paladios sobre carbono (10%, 0.5 g) a 50 psi durante 24 horas. El
catalizador se remueve mediante filtración a través del reactivo
de Celita®, se lava con metanol, y los orgánicos combinados
fueron entonces evaporados. La mezcla de reacción fue entonces
disuelta en etanol (10 mL), 50 mg de ácido para-toluenosulfónico
se agrega, y la mezcla se calienta hasta reflujo durante 1 hora.
La mezcla se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo, se
seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El sólido se titula
con hexano/acetato de etilo (95/5) para dar 1.7 g, 67% de 4-
fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-ona. HRMS [M+H⁺] = 152.0515.

D 4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

4-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3.4 g, 22.5 mmol) y
cloruro de litio (2.7 g, 60 mmol) se disolvieron en THF (100 mL).
La solución se enfría entonces a -78°C y se agrega n-butilitio (7
mL, 2.5 M en hexanos, 15 mmol) lentamente durante un periodo de
15 minutos. Se agrega metil yoduro (3.08 mL, 50 mmol) y la mezcla
se le permite calentarse a su temperatura ambiente. Después de 24

horas, la mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra in vacuo. La cromatografía flash (SiO_2 , hexano/acetato de etilo 9/1 luego 8/2) da 4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1.0 g, 25%)

E 5-Bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1 g, 22.9 mmol) se disuelve en diclorometano (DCM) (50 mL) y ácido acético (2 mL) a temperatura ambiente. Se agrega bromo (0.386 mL, 7.5 mmol) y a la solución se le permite agitarse 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en solución de tiosulfato de sodio, se extrae con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. La titulación del producto crudo con hexano da 5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1.25 g, 87%) HRMS $[M-H]^+$, 255.9781

F 5-(4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-2-ona (1.25 g, 4.86 mmol) y tetraquis (trifenilfosfino) paladio (0) (0.4 g) se disolvieron en etileno glicol dimetileter (40 mL) y se agitan 15 minutos. Se agrega ácido cianopirrolborónico (2.0 g, 13.33 mmol) y carbonato de potasio (3.48, 25 mmol) seguidos por agua (20 mL) y la mezcla se calienta bajo reflujo (24 horas). La mezcla fue entonces vertida en agua, y neutralizada con ácido clorhídrico diluido, y extraída con acetato de etilo. El solvente se seca

sobre sulfato de magnesio, y se concentra in vacuo Cromatografía flash, SiO₂, Hexano/THF 9/1 entonces 7/3 da 5-(4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0 060 g, 5%) HRMS calculado para C₁₆H₁₄FN₃O, 283 1121, encontrado (ESI, [M+H]⁺), 284 1121

HPLC analítico tiempo de retención = 8 8 min, pureza = 100% a 210-300 nm y 100% a 274 nm (absorción max), 85/15-5/95 (Ammon Form Buff Ph = 3 5/ACN + MeOH) durante 10 min, mantenido 4 min, del instrumento Xterra® RP 18, 3 5 μ, 150 x 4 6 mm

EJEMPLO 3

5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A 7'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona

7-Fluorooxindol (1 28 g, 8 50 mmol) y cloruro de litio (0 899 g, 21 3 mmol) se suspenden en 80 mL de THF y se enfrían a 0° C Se agrega lentamente n-Butilitio (8 5 mL, 16 9 mmol), la mezcla se agita durante 20 minutos, y entonces se agrega dibromoetano (0 73 mL, 8 5 mmol) La mezcla se calienta a 25° C y se agita durante 16 horas La reacción se apaga con NH₄Cl acuoso saturado y se diluye con éter Los orgánicos se lavan con agua, solución salina, se secan sobre MgSO₄, y se concentran La cromatografía flash (10% de acetona/hexano) produce 0 54 g (36%) de 7'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona como un

solido blanco HRMS calculado para $C_{10}H_8FNO$, 177 0590, encontrado
(ESI, $[M+H]^+$), 178 0659 118

HPLC analítico tiempo de retención 6.6 min, 210-370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm 40 C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, mantiene la inyección de 5 μ L 1.2 mL/min 4 min

B 5'-Bromo-7'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona

7'-Fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona (0.54 g, 3.05 mmol) se disuelve en 20 mL de CH_2Cl_2 y se agrega acetato de sodio (0.28 g, 3.36 mmol) seguido por bromo (0.173 mL, 3.36 mmol). La mezcla se agita a 25° C durante 16 horas entonces se diluye con eter y se lava con $Na_2S_3O_3$, bicarbonato de sodio, agua, solución salina, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. Purificación por cromatografía flash (15% de acetona/hexano) produce 5'-Bromo-7'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona (0.64 g, 82%) como un sólido blanco.

HPLC analítico tiempo de retención 8.4 min, 210-370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm 40 C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, mantiene la inyección de 5 μ L 1.2 mL/min 4 min

C 5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

~~nn11g~~

119

5'-Bromo-7'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona (0 60 g, 2 3 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirrolborónico (0 63 g, 4 2 mmol), KF (0 44 g, 7 6 mmol), y aducto de monocloroformo de Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0 058 mmol) se agregan a un frasco y luego se purgan con nitrógeno. Se agrega THF (5 5 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 minutos. Una solución de tri-*n*-butilfosfina (10% peso en hexanos) (0 342 mL, 0 115 mmol) se agrega por vía de jeringa y la mezcla se agita vigorosamente a 25° C durante 2 5 horas. La mezcla se diluye con 100 mL de EtOAc y se filtra a través de un tapón de gel de sílice y se concentra. La purificación por cromatografía flash (25% de acetona/hexano) produce el compuesto del título (0 53 g, 83%) como un sólido blanco. MP 228-231 °C.

HPLC analítico tiempo de retención 8 6 min, 210-370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3 5 µ, 150 x 4 6 mm 40° C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3 5/ACN+MeOH) durante 10 min, se mantiene inyección 5 µL 1 2 mL/min 4 min.

EJEMPLO 4

5-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A 7-fluoro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

7-Fluorooxindol (1 51 g, 10 mmol) y cloruro de litio (1 06 g, 25 mmol) se suspenden en 30 mL de THF y se enfrían a 0° C. Se agrega lentamente *n*-Butyllitio (10 mL, 20 mmol) y la mezcla se

agita durante 20 minutos Se agrega yodometano (1.24 mL, 20 mmol) y la mezcla se agita a 0° C durante 1 hora entonces se calienta a 25° C y se agita durante 16 horas La reacción se apaga con NH₄Cl acuoso saturado y se diluye con acetato de etilo Los orgánicos se lavan con agua, NaCl acuoso saturado, se secan sobre MgSO₄, y se concentran Cromatografía flash (5% de acetona/hexano) produce el compuesto del título 0.12 g (7%) como un sólido blanco

HRMS calculado para C₁₁H₁₂FNO, 193.0903, encontrado (ESI, [M+H]⁺), 194.0976,

B 5-bromo-7-fluoro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

7-Fluoro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0.10 g, 0.52 mmol) se disuelve en 5 mL de CH₂Cl₂ y se agrega acetato de sodio (47 mg, 0.56 mmol) seguido por bromo (0.029 mL, 0.56 mmol) La mezcla se agita a 25° C durante 16 horas entonces se carga directamente sobre una columna de gel de sílice La columna se eluye con 250 mL de CH₂Cl₂ y 250 mL 5% de acetona/CH₂Cl₂ para suministrar el compuesto del título (116 mg) como un sólido blanco (82%)

HRMS calculado para C₁₁H₁₁BrFNO, 271.0008, encontrado (ESI, [M+H]⁺), 272.0088,

HPLC analítico tiempo de retención 9.4 min, 210-370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm 40° C 85/15-5/95

(Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, mantiene la inyección de 5 µL 1.2 mL/min 4 min

C 5-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

5-Bromo-7-fluoro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0.10 g, 0.36 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirrolborónico (95 mg, 0.63 mmol), y KF (69 mg, 1.19 mmol) se suspenden en 1 mL de dioxano. Se agregan aducto de monocloroformo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.1 mg, 0.003 mmol) y $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$ (4.6 mg, 0.009 mmol) y la mezcla se agita vigorosamente a 45° C durante 6 horas. La mezcla se diluye con 100 mL de EtOAc y se filtra a través de un tapón de gel de sílice y se concentra. Purificación por cromatografía flash (2% de acetona/hexano) produce el compuesto del título (30 mg, 28%) como un sólido tostado.

HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$, 297.1277, encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 298.1366,

HPLC analítico tiempo de retención 9.4 min, 210-370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 µ, 150 x 4.6 mm 40° C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, se mantiene inyección 5 µL 1.2 mL/min 4 min.

EJEMPLO 5

5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A 2-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

Se carga un frasco con 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1 0 g, 3 5 mmol), acido 1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolborónico (1 12 g, 5 3 mmol), KF (0 67 g, 11 5 mmol), y aducto de monocloroformo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54 mg, 0 053 mmol) y se coloca bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega THF (8 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 minutos. Se agrega $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (10% peso de solución en hexano 0 370 mL, 0 126 mmol) por vía de jeringa y la mezcla se agita a 25° C durante 16 horas. La mezcla se diluye con EtOAc y se filtra a través de un tapón de gel de sílice y se concentra. Purificación por cromatografía flash (500 mL 25% de hexano/ CH_2Cl_2 , luego 500 mL 100% de CH_2Cl_2 , luego 500 mL 5% de acetato de etilo/ CH_2Cl_2) produce el compuesto del título (1 06 g, 88%) como cristales incoloros.

HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{H}$, 345 16145, encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 345 1629

HPLC analítico tiempo de retención 10 0 min, 210-370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3 5 μ , 150 x 4 6 mm 40 C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3 5/ACN+MeOH) durante 10 min, mantiene la inyección de 5 μL 1 2 mL/min 4 min

B 2-ciano-5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 2-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1 0 g, 2 9 mmol) se agrega clorosulfonilisocianato (0 28 mL, 3 2 mmol) La mezcla se agita a 25° C durante 2 horas, entonces se agrega DMF (0 21 mL, 2 9 mmol) y la mezcla se agita adicionalmente durante 1 hora La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO₃, agua, NaCl acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, y se concentra Cromatografía flash (2% MeOH/CH₂Cl₂) produce 0 23 g (21%) de el compuesto del título como un sólido blanco

HRMS calculado para C₂₀H₂₀FN₃O₃ + H, 370 15670, encontrado (ESI, [M+H]⁺), 370 1554

HPLC analítico tiempo de retención 9 5 min, 210-370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3 5 μ, 150 x 4 6 mm 40° C 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3 5/ACN+MeOH) durante 10 min, mantiene la inyección de 5 μL 1 2 mL/min 4 min

C 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

2-ciano-5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0 18 g, 0 50 mmol) se disuelve en 10 mL de dimetilacetamida y la solución se calienta a 180° C durante 1 hora La mezcla se enfria, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, NaCl acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, y se concentra Cromatografía flash (25% de

acetona/hexano) produce 0.121 g (91%) de el compuesto del título como un sólido blanco

HRMS calculado para $C_{15}H_{12}FN_3O + H$, 270.10426, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 270.1053

HPLC analítico tiempo de retención 8.7 min, 210–370 nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm 40 C 85/15–5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, se mantiene inyección 5 μ L 1.2 mL/min 4 min

EJEMPLO 6

Procedimiento general para alquilación de 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una solución de 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-yl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.10 g, 0.35 mmol) en THF seco (2 mL) se agrega terc-butoxido de potasio (1 M de solución en THF, 1 mL, 1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de este tiempo, el agente alquilante apropiado (yoduro de alquilo o bromuro de alquilo) (0.5 mmol) se agrega mediante una jeringa. La mezcla resultante se agita durante la noche luego se evapora y se sujeta a purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/Hexano, gradiente de elución)

Los compuestos se caracterizan por espectrometría de masa y HPLC de alta resolución. Las condiciones de HPLC utilizadas: la columna Xterra® RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, Índice de Flujo 1.2 mL/min, Compuesto de Fase Móvil 85/15-5/95 (Ammon Form Buff pH=3.5/ACN+MeOH), Detección 210-370 nm.

Los siguientes compuestos se preparan por este procedimiento:

A [5-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

Cantidad obtenida 0.087 g

Agente alquilante bromoacetato de metilo (0.047 mL)

Pureza de HPLC analítico 99.7 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 9.2 minutos

HRMS calculado para $C_{19}H_{18}FN_3O_3 + H$, 356.14050, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 356.142

B 5-(1-etil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Cantidad obtenida 0.0723 g

Agente alquilante yoduro de etilo (0.040 mL)

Pureza de HPLC analítico 99.9 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 9.8 minutos

HRMS calculado para $C_{18}H_{18}FN_3O + H$, 312.15067, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 312.1524, ($\delta = 6$ ppm)

C 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-prop-2-in-1-il-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Cantidad obtenida 0 050 g

Agente alquilante bromuro de propargilo (0 045 mL)

Pureza de HPLC analítico 95 9 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 9 5 minutos

HRMS calculado para $C_{19}H_{16}FN_3O + H$, 322 13502, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 322 135

D 5-[7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Cantidad obtenida 0 041 g

Agente alquilante bromuro de fenetilo (0 067 mL)

Pureza de HPLC analítico 100 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 10 8 minutos

HRMS calculado para $C_{24}H_{22}FN_3O + H$, 388 18197, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 388 1806

E 5-(1-bencil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Cantidad obtenida 0 0766 g

Agente alquilante bromuro de bencilo (0 059 mL)

pureza de HPLC analítico 100 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 10 5 minutos

HRMS calculado para $C_{23}H_{20}FN_3O + H$, 374 16632, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 374 1685, ($\delta = 6$ ppm)

nn127 127

F 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Cantidad obtenida 0 070 g

Agente alquilante yodo propano (0 049 mL)

Pureza de HPLC analítico 100 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 10 3 minutos

HRMS calculado para $C_{19}H_{20}FN_3O + H$, 326 16632, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 326 1652

G 5-(7-fluoro-1-isobutil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Cantidad obtenida 0 0662 g

Agente alquilante 2-metilyodopropano (0 060 mL)

Pureza de HPLC analítico 100 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 10 6 minutos

HRMS calculado para $C_{20}H_{22}FN_3O + H$, 340 18197, encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 340 1838

H 5-(7-fluoro-1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Cantidad obtenida 0 055 g

Agente alquilante yoduro de isopropilo (0 049 mL)

Pureza de HPLC analítico 98 8 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 10 3 minutos

128

HRMS calculado para $C_{19}H_{20}FN_3O + H$, 326 16632, encontrado
(ESI, $[M+H]^+$), 326 1661

I 5-(1-*alil*-7-*fluoro*-3,3-*dimetil*-2-*oxo*-2,3-*dihidro*-1*H*-
indol-5-*il*)-1-*metil*-1*H*-pirrol-2-*carbonitrilo*

Cantidad obtenida 0 077 g

Agente alquilante yoduro de alilo (0 045 mL)

Pureza de HPLC analítico 99 6 %

Tiempo de retención de HPLC analítico 9 9 minutos

HRMS calculado para $C_{19}H_{18}FN_3O + H$, 324 15067, encontrado
(ESI, $[M+H]^+$), 324 1512

J 5-(1-*ciclohexil*-7-*fluoro*-3,3-*dimetil*-2-*oxo*-2,3-*dihidro*-
1*H*-indol-5-*il*)-1-*metil*-1*H*-pirrol-2-*carbonitrilo*

Cantidad obtenida 0 0037 g

Agente alquilante yoduro de ciclohexilo (0 064 mL)

pureza de HPLC analítico 94 3 %,

Tiempo de retención de HPLC analítico 11 2 minutos

HRMS calculado para $C_{22}H_{24}FN_3O + H$, 366 19762, encontrado (ESI,
 $[M+H]^+$), 366 1978

K 5-(1-*ciclopentil*-7-*fluoro*-3,3-*dimetil*-2-*oxo*-2,3-
dihidro-1*H*-indol-5-*il*)-1-*metil*-1*H*-pirrol-2-*carbonitrilo*

Cantidad obtenida 0 034 g

Agente alquilante yoduro de ciclopentilo (0 057 mL)

Pureza de HPLC analítico 100 %

nn129 129

Tiempo de retención de HPLC analítico 10.9 minutos

HRMS calculado para C₂₁H₂₂FN₃O + H, 352 18197, encontrado (ESI, [M+H]⁺), 352 184, (delta = 6 ppm)

EJEMPLO 7

Antagonistas PR que Utilizan Regimen Ciclico

Se planea un estudio de de dosis variante multicentro, doble ciego, aleatorizado, de fase 2, de 3 dosis cada uno de los compuestos de la Tabla 1 en un régimen de 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo, y un comparador (la combinacion esteroide OC desogestrel (DSG) 150 µg/20 µg etinil estradiol durante 21 días seguido por 2 días de píldoras de placebo, seguido por 5 días de 10 µg EE, etiquetados en los Estados Unidos bajo el nombre de Mircette)

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto
1	5-(7-fluoro-1,3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3	5-(4-fluoro-1,3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
5	5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
8	5-(7-fluoro-2-oxo-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
9	5-(7-fluoro-1,3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo
9B	2-ciano-5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

10*	[5-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo
10B	5-(1-etil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10C	5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-prop-2-in-1-il-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10D	5-[7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1(feniletil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10E	5-(1-bencil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10F	5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10G	5-(7-fluoro-1-isobutil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10H	5-(7-fluoro-1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10I	5-(1-alil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10J	-(1-ciclohexil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10K	5-(1-ciclopentil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Aproximadamente 20 sitios participaran con aproximadamente 16 sujetos por sitio

El estudio tendra 2 partes La parte 1 (días 1-84) del estudio evaluará la capacidad de los compuestos de la Tabla 2 para producir supresión ovariana, junto con la evaluación de datos de control de ciclo, efectos colaterales, y datos metabolicos La parte 2 (dias 85-168) continuarán para seguir a los sujetos para recolectar el ciclo de control, efectos colaterales, y datos metabólicos Cada sujeto participará hasta 9 meses, dependiendo de la longitud del periodo de selección del sujeto Se observaran

8 ciclos (8) El primer ciclo sera una observación de línea base de ovulación Seis ciclos de tratamiento (6) seguirán durante un ciclo de observación post tratamiento para evaluar el retorno a la ovulación El investigador tendrá aproximadamente 9 meses para enrolar sujetos

Los sujetos serán mujeres saludables de ≥ 18 años de edad quienes son menores de 36 años al tiempo de la aleatorización Los sujetos deben tener ciclos menstruales regulares espontáneos (24 a 32 días) para el período de 3 meses que precede a la entrada en el ciclo de observación de pretratamiento, excluyendo sujetos post aborto y post parto no lactantes El ciclo de observación de pretratamiento para todos los sujetos empezará en el día 1 de la menstruación espontánea posterior a la terminación del preestudio de selección (visita 1)

El ciclo de observación de pretratamiento es un ciclo de control, no se administrará artículo de ensayo Cada sujeto empezará el artículo de ensayo en el primer día de su sangrado menstrual (solo primer paquete de sujeto) Cada paquete de sujeto contendrá un compuesto de la Tabla 2 o el comparados OC de combinación esteroide Los sujetos tomarán 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrilo oralmente, una vez al día durante 21 días (día 1 a día 21), seguido por 7 días de píldoras de placebo (día 22 a día 28) durante 6 ciclos Los sujetos asignados a un comparador OC de combinación esteroide, DSG 150 μg tomará el artículo de ensayo oralmente, una vez al día durante 21 días (día 1 a día 21) seguido por 2 días de píldoras de placebo (día 22 a día 23), seguido por 5 días de 10 μg EE (día

24 a día 28) durante 6 ciclos También habra un ciclo post tratamiento en el que no se administrara artículo y se evaluara el regreso a la ovulación

Cada sujeto será evaluado aleatoriamente para recibir uno de lo siguiente

<u>Grupo</u>	<u>Tratamiento</u>
A	10 mg de un compuesto de la Tabla 2 durante 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo
B	20 mg de un compuesto de la Tabla 2 durante 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo
C	30 mg de un compuesto de la Tabla 2 durante 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo
D	Desogestrel 150 µg durante 21 días seguido por 2 días de píldoras de placebo, seguido por 5 días de 10 µg EE

Cada sujeto empezará el artículo del ensayo en el primer día de su sangrado menstrual (solo primer paquete de sujeto) Los sujetos tomaran el artículo de ensayo oralmente, una vez al día durante 28 días, aproximadamente al mismo tiempo cada día Todos los paquetes de sujeto posteriores siguiendo el día 28 del paquete de píldoras anterior Los sujetos tomarán el artículo de ensayo diariamente sin interrupción durante los ciclos de tratamiento

Se anticipa que uno o mas grupos de tratamiento A, B y C reciben un régimen de la invencion que tendra experiencia de

contracepción efectiva, inhibición de ovulación, y todos los grupos tendrán menstruaciones durante la cuarta semana de cada mes del tratamiento

EJEMPLO 8

Régimen Cíclico Utilizando el Compuesto 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo PR antagonista

Se planea un estudio de dosis variante, multicentro, doble-ciego, aleatorizado, de fase 2, de 3 dosis de 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo en un régimen de 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo, y un comparador (la combinación desogestrel OC esteroideal (DSG) 150 µg/20µg de estradiol etinilo durante 21 días seguido por 2 días de píldoras de placebo, seguido por 5 días de 10µg EE, comercializado en los Estados Unidos bajo el nombre Mircette)

Aproximadamente 20 sitios participarán con aproximadamente 16 sujetos por sitio

El estudio tendrá 2 partes Parte 1 (días 1-84) del estudio evaluará la capacidad del 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo para producir supresión ovariana, junto con la evaluación de datos de control de ciclo, efectos colaterales, y datos metabólicos Parte 2 (días 85-168) continuará para seguir a los sujetos para recolectar datos de control de ciclo, efectos colaterales, y datos

metabolicos Cada sujeto participará hasta 9 meses, dependiendo de la longitud del período de selección del sujeto Se observarán ocho ciclos (8) El primer ciclo sera una observacion de linea base de ovulacion Se seguiran seis ciclos de tratamiento (6) por un ciclo de observacion post tratamiento para evaluar el regreso a la ovulacion El investigador tendra aproximadamente 9 meses para enrolar sujetos

Los sujetos serán mujeres saludables de ≥ 18 años de edad que son menores de 36 años al tiempo de la aleatorización Los sujetos deben tener ciclos menstruales regulares espontáneos (24 a 32 dias) para el período de 3 meses que precede a la entrada en el ciclo de observacion de pretratamiento, excluyendo sujetos post aborto y post parto no lactantes El ciclo de observación pretratamiento para todos los sujetos empezara en el dia 1 de la menstruación espontánea posterior de la terminacion del periodo de seleccion (visita 1)

El ciclo de observacion de pretratamiento es un ciclo de control, no se administrará ningún articulo de ensayo Cada sujeto empezará el artículo de ensayo en el primer día de su sangrado menstrual (solo primer paquete de sujeto) Cada paquete de sujeto contendra 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo o el comparador OC de combinación esteroide Los sujetos tomarán 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo oralmente, una vez al dia durante 21 días (dia 1 a dia 21), seguido por 7 dias de píldoras de placebo (día 22 a 28) durante 6 ciclos Los sujetos asignados a un comparador OC de combinacion

esteoride, DSG 150 µg tomarán el artículo de ensayo oralmente, una vez al día durante 21 días (día 1 a día 21), seguido por 2 días de píldoras de placebo (día 22 a día 23), seguido por 5 días de 10 µg EE (día 24 a día 28) durante 6 ciclos. También habrá un ciclo post tratamiento en el que ningún artículo de ensayo se administrara y se evaluará el regreso a la ovulación.

Cada sujeto será asignado aleatoriamente para recibir uno de lo siguiente

<u>Grupo</u>	<u>Tratamiento</u>
A	10 mg de 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo durante 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo
B	20 mg de 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo durante 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo
C	30 mg de 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo durante 21 días seguido por 7 días de píldoras de placebo '
D	Desogestrel 150 µg durante 21 días seguido por 2 días de píldoras de placebo, seguido por 5 días de 10 µg EE

Cada sujeto empezará el artículo de ensayo al primer día de su sangrado menstrual (solo el primer paquete de sujeto). Los

sujetos tomarán el artículo de ensayo oralmente, una vez al día durante 28 días, a aproximadamente el mismo tiempo cada día

Todos los paquetes de sujeto posteriores empezarán luego del día 28 del paquete de pastilla anterior. Los sujetos tomarán el artículo de ensayo diariamente sin interrupción durante los ciclos de tratamiento.

Se anticipa que uno o mas grupos de tratamiento A, B y C que reciban un regimen de la invencion tendrán experiencia de contracepción efectiva, inhibicion de ovulacion, y todos los grupos tendrán menstruaciones durante las cuatro semanas de cada mes de tratamiento.

EJEMPLO 9- Kit de la Invencion

Un paquete blister con 28 contenedores blister se hace con un cartón, lámina o plástico de respaldo incluido en una cubierta adecuada. Los contenedores blister están dispuestos para alojar una secuencia de 21 píldoras cada uno que suministra una dosis diaria de 10 mg de 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo seguido por 7 dosis diarias de píldoras de placebo (o 7 blister vacíos). Cada contenedor de blister puede convenientemente ser numerado o marcado de otra forma, por ejemplo, partiendo del primero de 21 dosis unitarias que contienen el ingrediente activo seguido por 7 blister vacíos o por 7 unidades de dosis que no contienen ingrediente activo.

, 00127

137

Todas las publicaciones citadas en esta especificacion, y la lista de secuencias, se incorporan aqui como referencia Mientras que la invencion se ha descrito con referencia a modalidades particulares, se apreciara que se pueden hacer modificaciones sin apartarse del espiritu de la invencion Tales modificaciones están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas

REIVINDICACIONES

1 Uso de un antagonista PR en la preparacion de un medicamento para contracepción, en donde dicho medicamento inhibe la ovulación y se administra a una hembra en periodo fértil durante 28 días consecutivos, de acuerdo con las etapas que comprende

(a) una primer fase de 21 a 27 unidades de dosis diarias de un agente activo, cada unidad de dosis diaria contiene dicho agente activo que consiste de dicho antagonista PR,

(b) una segunda fase de unidades de dosis diaria de 1 a 7 dias de un placebo farmacéuticamente aceptable,

El total de las unidades de dosis diaria es 28

2 Uso del antagonista PR 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-yl)-benzonitrilo en la preparación de un medicamento para contracepción, en donde dicho medicamento se administra a una hembra en periodo fértil durante 28 días consecutivos, de acuerdo con las etapas comprende

(a) una primer fase de 21 a 27 unidades de dosis diarias de un agente activo, cada unidad de dosis diaria contiene dicho agente activo que consiste de dicho antagonista PR, o una sal farmacéutica aceptable de este, y

nn129

139

- (b) una segunda fase de unidades de dosis diarias de 1 a 7 días de un placebo farmacéuticamente aceptable, el total de las unidades de dosis diaria es 28

3 El uso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende

- (a) una primer fase de 21 unidades de dosis diarias,
(b) una segunda fase de 7 unidades de dosis diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

4 El uso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende

- (a) una primer fase de 23 unidades de dosis diarias,
(b) una segunda fase de 5 unidades de dosis diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

5 El uso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende

- (a) una primer fase de 25 unidades de dosis diarias,
(b) una segunda fase de 3 unidades de dosis diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

6 El uso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende

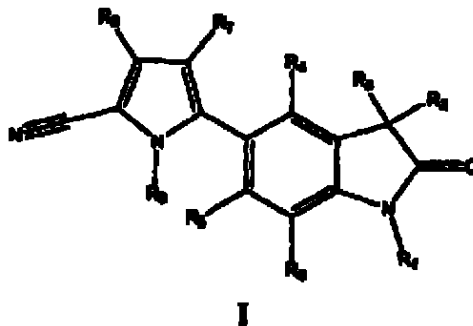
- (a) una primer fase de 27 unidades de dosis diarias,
(b) una segunda fase de 1 unidades de dosis diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

7 Uso de un antagonista PR en la preparación de un medicamento para contracepción, en donde dicho medicamento se administra a una hembra en periodo fértil durante 28 días consecutivos, de acuerdo con las etapas comprende

- (a) una primer fase de 21 a 27 unidades de dosis diarias de un agente activo, cada unidad de dosis diarias contiene un agente activo que consiste de dicho antagonista PR, y
- (b) opcionalmente una segunda fase de 1 a 7 días en que una cantidad no efectiva de un agente activo se administra, para un periodo de días consecutivos total de 28 días

8 El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 7, en donde el antagonista PR se selecciona del grupo que consiste de mifepristona, onapristona, lilopristona, asoprisinil, CDB-2914, 5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 1-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-(3-Etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-[(3R)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-[(3S)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 1-Metil-5-(2'-oxo-1'2'-dihidroespiro[ciclopropano-1'3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-[(3R)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, 5-[(3S)-

3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, y 1-metil-5-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, un compuesto de formula I



en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo C_3 a C_6 , o alquinilo C_3 a C_6 ,

R_2 y R_3 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido, o

R_2 y R_3 se toman juntos para formar un anillo y juntos contienen $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$,

n es 0, 1, 2, o 3,

R_4 es hidrogeno o halógeno,

R_5 es hidrógeno,

R_6 es hidrógeno o halógeno,

R_7 es hidrógeno, alquilo, o halogeno,

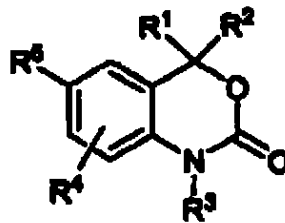
R₈ es hidrogeno,

nn42 142

R₉ es hidrogeno, alquilo, alquilo sustituto, o COOR^A,

R^A es alquilo o alquilo sustituido,

y un compuesto de formula II



II

en donde

R¹ y R² son independientemente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁ a C₆ sustituido, alquenilo C₂ a C₆, alquenilo C₂ a C₆ sustituido, alquinilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆ sustituido, cicloalquilo C₃ a C₈, cicloalquilo C₃ a C₈ sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, COR^A, y NR^ACOR^A, o

R¹ y R² se fusionan para formar

- a) un anillo espirocíclico saturado de 3 a 8 miembros basados en carbono,
- b) un anillo espirocíclico de 3 a 8 miembros basados en carbono que tiene en su estructura uno o más enlaces dobles carbono-carbono, o

- c) un anillo espirocíclico de 3 a 8 miembros basados en carbono que tiene en su estructura uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S y N,

los anillos espirocíclicos de a), b) y c) son opcionalmente sustituidos por 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que consiste de flúor, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, tioalquilo C₁ a C₆, CF₃, OH, CN, NH₂, NH(alquilo C₁ a C₆), y N(alquilo C₁ a C₆)₂,

R^A es H, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₃, o aminoalquilo C₁ a C₃ sustituido,

R^B es H, alquilo C₁ a C₃, o alquilo C₁ a C₃ sustituido,

R^J es H, OH, NH₂, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₃ a C₆, alquenilo C₃ a C₆ sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, o COR^C,

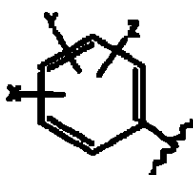
R^C es H, alquilo C₁ a C₄, alquilo C₁ a C₄ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₄, o aminoalquilo C₁ a C₄ sustituido,

R⁴ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁ a C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi C₁ a

C₆, alcoxi C₁ a C₆ sustituido, amino, aminoalquilo C₁ a C₆,
o aminoalquilo C₁ a C₆ sustituido,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de (1) y (11)

(1) un anillo de benceno tiene los sustituyentes X, Y y Z
como se muestra adelante



en donde

X se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, CN, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, tioalcoxi C₁ a C₃, tioalcoxi C₁ a C₃ sustituido, amino, aminoalquilo C₁ a C₃, aminoalquilo C₁ a C₃ sustituido, NO₂, perfluoroalquilo C₁ a C₃, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene en su estructura 1 a 3 heteroatomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, y N, COR^D, OCOR^D, y NR^ECOR^D,

R^D es H, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₃, o aminoalquilo C₁ a C₃ sustituido,

nn1.5 145

R^E es H, alquilo C_1 a C_3 , o alquilo C_1 a C_3 sustituido,

Y y Z son independientemente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, halogeno, CN, NO_2 , amino, aminoalquilo, alcoxi C_1 a C_3 , alquilo C_1 a C_4 , y tioalcoxi C_1 a C_3 ,

en donde X, Y, y Z no son todos H, y

(11) un anillo de cinco a seis miembros que tiene en su estructura 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, SO, SO_2 y NR^6 y contiene uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, halógeno, CN, NO_2 , amino, alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_3 , aminoalquilo C_1 a C_3 , COR^F , y NR^6COR^F ,

R^F es H, alquilo C_1 a C_3 , alquilo C_1 a C_3 sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C_1 a C_3 , alcoxi C_1 a C_3 sustituido, aminoalquilo C_1 a C_3 , o aminoalquilo C_1 a C_3 sustituido,

R^G es H, alquilo C_1 a C_3 , o alquilo C_1 a C_3 sustituido,

R^6 es H, alquilo C_1 a C_3 , o alquilo C_1 a C_4 , CO_2 , o sales farmacéuticamente aceptables de estos

9 Uso del antagonista PR 3-Cloro-5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-benzonitrilo para

~~nn146~~ 146

contracepción, en donde dicho medicamento se administra a una hembra en periodo fértil durante 28 días consecutivos, de acuerdo con las etapas comprende

- (a) una primer fase de 21 a 27 unidades de dosis diaria de un agente activo, cada unidad de dosis diaria contiene un agente activo que consiste de dicho antagonista PR, y
- (b) opcionalmente una segunda fase de 1 a 7 días en que una cantidad no efectiva de un agente activo se administra, en un periodo de días consecutivos total de 28 días

10 Un kit farmacéuticamente útil que comprende

- (a) 21 a 27 unidades de dosis diaria de un agente activo, cada unidad de dosis diaria comprende un agente activo que contiene un agente activo que consiste de un antagonista PR,
- (b) 1 a 7 unidades de dosis diaria de un placebo farmacéuticamente aceptable, en donde el total de las unidades de dosis diaria es 28, y
- (c) uno o más empaques para dichas unidades de dosis diaria

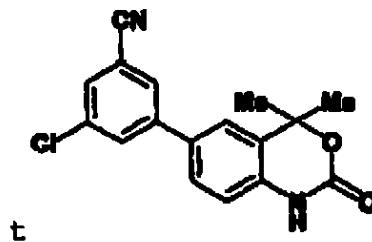
11 Un kit farmacéuticamente útil que comprende

- (a) 21 a 27 unidades de dosis diaria de un agente activo, cada unidad de dosis diaria comprende un agente activo

. ~~nov~~

147

que contiene un agente activo que consiste de un antagonista PR que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(b) 1 a 7 unidades de dosis diaria de un placebo farmacéuticamente aceptable, en donde el total de las unidades de dosis diaria es 28, y

(c) uno o más empaques para dichas unidades de dosis diaria

12 El kit de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, que comprende

(a) 21 unidades de dosis diaria, y

(b) 7 unidades de dosis diaria de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

13 El kit de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, que comprende

(a) 23 unidades de dosis diaria, y

(b) 5 unidades de dosis diaria de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

- 00148 / 48

14 El kit de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, que comprende

(a) 25 unidades de dosis diaria, y

(b) 3 unidades de dosis diaria de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

15 El kit de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, que comprende

(a) 27 unidades de dosis diaria, y

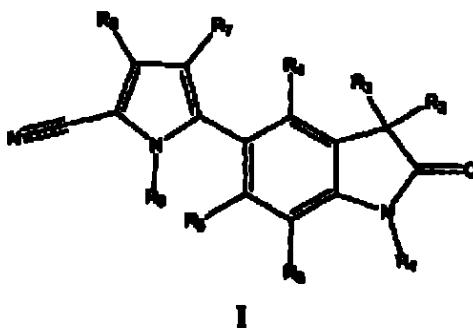
(b) 1 unidad de dosis diaria de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable

16. Un kit farmacéuticamente útil que comprende

(a) 21 a 27 unidades de dosis diaria de un agente activo adaptado para suministro transdérmico o mucosa, dicho agente activo consiste de un antagonista PR, y

(b) uno o mas empaques para dicha unidad de dosis

17 El kit de acuerdo con la reivindicación 10 o 16, en donde el antagonista PR se selecciona del grupo que consiste de mifepristona, onapristona, lilopristona, asoprisinil, CDB-2914, un compuesto de fórmula I



en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo C_3 a C_6 , o alquinilo C_3 a C_6 ,

R_2 y R_3 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido,

o R_2 y R_3 se toman juntos para formar un anillo $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$,

n es 0, 1, o 2,

R_4 es hidrógeno,

R_5 es hidrogeno,

R_6 es hidrogeno,

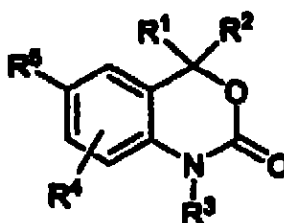
R_7 es hidrógeno o alquilo,

R_8 es hidrogeno,

R_9 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o $COOR^A$,

R^A es alquilo o alquilo sustituido, y

un compuesto de fórmula II



II

en donde

R^1 y R^2 son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido, alquenilo C_2 a C_6 , alquenilo C_2 a C_6 sustituido, alquinilo C_2 a C_6 , alquinilo C_2 a C_6 sustituido, cicloalquilo C_3 a C_8 , cicloalquilo C_3 a C_8 sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, COR^A , y $NR^B COR^A$, o

R^1 y R^2 se fusionan para formar

- un anillo espirocíclico saturado de 3 a 8 miembros basados en carbono,
- un anillo espirocíclico de 3 a 8 miembros basados en carbono que tiene en su estructura uno o más enlaces dobles carbono-carbono, o
- un anillo espirocíclico de 3 a 8 miembros basados en carbono que tiene en su estructura uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S y N,

los anillos espirociclicos de a), b) y c) son opcionalmente sustituidos por 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que consiste de flúor, alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, tioalquilo C₁ a C₆, CF₃, OH, CN, NH₂, NH(alquilo C₁ a C₆), y N(alquilo C₁ a C₆)₂,

R^A es H, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₃, o aminoalquilo C₁ a C₃ sustituido,

R^B es H, alquilo C₁ a C₃, o alquilo C₁ a C₃ sustituido,

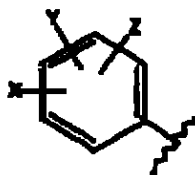
R³ es H, OH, NH₂, alquilo C₁ a C₆, alquilo C1-C6 sustituido, alquenilo C₃ a C₆, alquenilo C₃ a C₆ sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, o COR^C,

R^C es H, alquilo C₁ a C₄, alquilo C₁ a C₄ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₄, o aminoalquilo C₁ a C₄ sustituido,

R⁴ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁ a C₆, alquilo C1-C6 sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆ sustituido, amino, aminoalquilo C₁ a C₆, o aminoalquilo C₁ a C₆ sustituido,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de (i) y (ii)

- (1) un anillo de benceno tiene los sustituyentes X, Y y Z como se muestra adelante



en donde

X se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, CN, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, tioalcoxi C₁ a C₃, tioalcoxi C₁ a C₃ sustituido, amino, aminoalquilo C₁ a C₃, aminoalquilo C₁ a C₃ sustituido, NO₂, perfluoroalquilo C₁ a C₃, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene en su estructura 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, y N, COR^D, OCOR^D, y NR^ECOR^D,

R^D es H, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₃, o aminoalquilo C₁ a C₃ sustituido,

R^E es H, alquilo C₁ a C₃, o alquilo C₁ a C₃ sustituido,

Y y Z son independientemente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, halógeno, CN, NO₂, amino,

aminoalquilo, alcoxi C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₄, y tioalcoxi C₁ a C₃,

en donde X, Y, y Z no son todos H, y

(11) un anillo de cinco a seis miembros que tiene en su estructura 1, 2, o 3 heteroatomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, SO, SO₂ y NR⁶ y contiene uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, halógeno, CN, NO₂, amino, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₃, aminoalquilo C₁ a C₃, COR^F, y NR⁶COR^F,

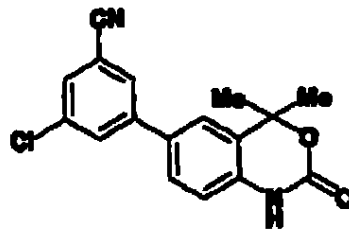
R^F es H, alquilo C₁ a C₃, alquilo C₁ a C₃ sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxi C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃ sustituido, aminoalquilo C₁ a C₃, o aminoalquilo C₁ a C₃ sustituido,

R⁶ es H, alquilo C₁ a C₃, o alquilo C₁ a C₃ sustituido,

R⁶ es H, alquilo C₁ a C₃, o alquilo C₁ a C₄ CO₂, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

18 Un kit farmacéuticamente útil que comprende

(a) 1 a 27 unidades de dosis diarias de un agente activo adaptado para entrega transdérmica o mucosa, dicho agente activo consiste de un antagonista PR que tiene la fórmula

~~00154~~

154

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y

(b) uno o más empaques para dicha unidad de dosis diaria

19 Un método de contracepción en una hembra en periodo fértil, que comprende suministrar una unidad de dosis diaria que contiene una cantidad efectiva de un agente activo que consiste de un antagonista PR a una hembra en periodo fértil durante un intervalo de tiempo de 21 a 27 días consecutivos seguido por 1 a 7 días consecutivos en que una cantidad no efectiva de un agente activo se entrega al sujeto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern application No 00155
PCT/US2005/023798

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/404 A61K31/536 A61K31/537 A61P15/18

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)
A61K A61P

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

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

EPO-Internal BIOSIS, WPI Data EMBASE

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X	LUUKKAINEN T ET AL "INHIBITION OF FOLLICULOGENESIS AND OVULATION BY THE ANTIPROGESTERONE RU-486" FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK NY, US, vol 49, no 6, 1988, pages 961-963, XP002189879 ISSN 0015-0282 page 962, column 1, paragraph 1 page 962, column 2, paragraph 2 figure 2 -/-	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 1 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
- *4 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2005

Date of making of the international search report

23/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P B 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040 Tx 31 851 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Böttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter publication No
 PCT/US2005/023798 00156

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DANIELSSON K GEMZELL ET AL "Effect of low daily doses of mifepristone on ovarian function and endometrial development" HUMAN REPRODUCTION (OXFORD), vol 12, no 1 1997, pages 124-131, XP002350882 ISSN 0268-1161 page 128, column 2	1-19
X	CROXATTO H B ET AL "Effects of long-term low-dose mifepristone on reproductive function in women" HUMAN REPRODUCTION (OXFORD) vol 13, no 4 April 1998 (1998-04), pages 793-798, XP002350883 ISSN 0268-1161 page 795, figure 2	1-19
A	REEL JERRY R ET AL "Antioviulatory and postcoital antifertility activity of the antiprogestin CDB-2914 when administered as single, multiple, or continuous doses to rats" CONTRACEPTION, vol 58 no 2, August 1998 (1998-08), pages 129-136, XP002350884 ISSN 0010-7824 page 132, table 2	1-19
A	BROWN AUDREY ET AL "Daily low-dose mifepristone has contraceptive potential by suppressing ovulation and menstruation A double-blind randomized control trial of 2 and 5 mg per day for 120 days" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM vol 87, no 1 January 2002 (2002-01), pages 63-70, XP002350885 ISSN 0021-972X page 68, column 1, paragraph 2	1-19
A	US 2002/049204 A1 (ZHANG PUWEN ET AL) 25 April 2002 (2002-04-25) cited in the application paragraph '0007'	1-19
A	WO 00/66556 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, LIGAND PHARMACEUTICALS, INC., FENSO) 9 November 2000 (2000-11-09) page 23, paragraph 1	1-19

157

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. 00157
PCT/US2005/023798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002049204 A1	25-04-2002	AU 766428 B2	16-10-2003
		AU 4688600 A	17-11-2000
		BG 106079 A	31-05-2002
		BR 0010213 A	19-02-2002
		CA 2371726 A1	09-11-2000
		CN 1349517 A	15-05-2002
		CZ 20013951 A3	15-05-2002
		EA 4512 B1	29-04-2004
		EP 1173426 A1	23-01-2002
		HU 0201609 A2	28-08-2002
		JP 2002543193 T	17-12-2002
		MX PA01011286 A	14-07-2003
		NO 20015378 A	03-01-2002
		NZ 515355 A	27-02-2004
		PL 351127 A1	24-03-2003
		SG 114650 A1	28-09-2005
		SK 15912001 A3	04-06-2002
		TR 200103286 T2	22-07-2002
		US 6509334 B1	21-01-2003
WO 0066556	A	09-11-2000	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

00158

To

PCT

158

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis 1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicants or agents file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2005/023798

International filing date (day/month/year)
06 07 2005

Priority date (day/month/year)
07 07 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/404 A61K31/536 A61K31/537 A61P15/18

Applicant
WYETH

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☐ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No II Priority
- ☒ Box No III Non establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority (IPEA). However this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 85 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is as provided above considered to be a written opinion of the IPEA the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together where appropriate, with amendments before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date whichever expires later

For further options see Form PCT/ISA/220

3 For further details see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80286 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Buttner U

Telephone No +49 89 2399 7841



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

nn159 159
International application No
PCT/US2005/023798

Box No 1 Basis of the opinion

- 1 With regard to the language this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of
 - a type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b format of material
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed as appropriate were furnished
- 4 Additional comments

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☐ claims Nos 19 with respect to Industrial Applicability

because

- ☒ the said international application or the said claims Nos 19 with respect to Industrial Applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)
see separate sheet
- ☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
- ☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing if in computer readable form only do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions
- ☐ See separate sheet for further details

Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	2 4-6 9-18
	No	Claims	1 3, 7 8 19
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-18
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/023798

Re Item III

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

Claim 19 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT)

Re Item V

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

1) Reference is made to the following document/s/

- D1 LUUKKAINEN T ET AL "INHIBITION OF FOLLICULOGENESIS AND OVULATION BY THE ANTIPROGESTERONE RU-486" FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, US, vol 49, no 6, 1988, pages 961-963, XP002189879 ISSN 0015-0282**
- D2 DANIELSSON K GEMZELL ET AL "Effect of low daily doses of mifepristone on ovarian function and endometrial development" HUMAN REPRODUCTION (OXFORD), vol 12, no 1, 1997, pages 124-131, XP002350882 ISSN 0268-1161**
- D3 CROXATTO H B ET AL "Effects of long-term low-dose mifepristone on reproductive function in women" HUMAN REPRODUCTION (OXFORD), vol 13, no 4, April 1998 (1998-04), pages 793-798, XP002350883 ISSN 0268-1161**
- D4 REEL JERRY R ET AL "Antiovulatory and postcoital antifertility activity of the antiprogestin CDB-2914 when administered as single, multiple, or continuous doses to rats" CONTRACEPTION, vol 58, no 2, August 1998 (1998-08), pages 129-136, XP002350884 ISSN 0010-7824**
- D5 BROWN AUDREY ET AL "Daily low-dose mifepristone has contraceptive potential by suppressing ovulation and menstruation. A double-blind randomized control trial of 2 and 5 mg per day for 120 days" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM vol 87, no 1, January**

2002 (2002-01) pages 63-70, XP002350885 ISSN 0021-972X

D6 US 2002/049204 A1 (ZHANG PUWEN ET AL) 25 April 2002 (2002-04-25)

D7 WO 00/66556 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION LIGAND
PHARMACEUTICALS, INC FENSO) 9 November 2000 (2000-11-09)

- 2) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1, 3, 7, 8, 19 is not new in the sense of Article 33(2) PCT

Document D1 discloses the use of mifepristone as contraceptive which is administered for a first phase of 21 days followed by a second phase where no active is given. The fact that a placebo is given (feature b) simply means that something is given, which is not deemed a distinctive addition.

Therefore the subject matter of claims 1, 3, 7, 8, 19 is not new.

- 3) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT because the subject-matter of claims 2, 4-6, 9-18 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D5 discloses that a dosage of 2 and 5 mg of mifepristone resulted in a low occurrence of ovulations in women. According to the applicant, these low ovulation rates are comparable to those of some standard oral contraceptives. Since standard oral contraceptives are given in a 21 day cycle, the applicant expected that PR agonists could also be administered in a similar regimen.

Additionally, document D5 discloses a high occurrence of amenorrhea depending on the dosage. The applicant now concludes that administration PR agonists in a 21 day cycle avoids amenorrhea (see p. 1 last paragraph to page 2 first paragraph).

The same theoretic considerations are to be made by the normal skilled worker. It has to be noted that no experimental data were present at the filing date which underline these theones.

Therefore, these considerations are obvious.

The following has to be added:

It appears that the problem underlying the present application (avoidance of

amenorrhea) is not solved over the whole scope of the claims

Document D2 discloses that menstrual bleed started about 15-20 days after the final treatment (in those cases where amenorrhea was reported) Document D3 reported a menstrual bleed within 3 weeks after stopping the treatment Therefore it is unlikely that the contraceptive regimen as defined resulted in a regular menses within 7 days or in even 1 day after the administration of the PR antagonist

Moreover, document D2 discloses that 0.1 or 0.5 mg of mifepristone did not disturb the normal menstrual cycle rhythm Thus from D2 or D5 it is clear that the problem of amenorrhea only existed for specific daily dosages

Document D4 discloses that a daily dosage of 0.5 mg of mifepristone was not an effective contraceptive Document D3 discloses that during administration of 1 mg mifepristone 14 of 21 women ovulated

Taking all these teachings together, it is clear that the **daily dosage** is essential for the solution of the problem This feature, however is not reflected within the claims Therefore the problem is not solved

00205

165

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2005 (27 09 2005)		To KODROFF, Cathy, A Howson and Howson 321 Norristown Road, Suite 200 Spring House Corporate Center P O Box 457 Spring House, PA 19477 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	
Applicant or agent file reference AM-101674PCT			IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/US2005/023798	International filing date (day/month/year) 06 July 2005 (06 07 2005)		
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 07 July 2004 (07 07 2004)		
Applicant WYETH et al			

- 1 B rears of this Form which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which on the date of mailing of this Form had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where under Rule 17.1(a) the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 3 (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt in the right-hand column denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b) the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 July 2004 (07 07 2004)	60/585 883	US	29 August 2005 (29 08 2005)
29 April 2005 (29 04 2005)	60/678 135	US	29 August 2005 (29 08 2005)

J - 5

The International Bureau of WIPO 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Switzerland	Authorized officer Rodolfo CLEMENTE Facsimile No +41 22 338 7090 Telephone No +41 22 338 6446
---	--

Facsimile No +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CLH27NUZ

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		02105
(21) N° de solicitud (22) Fecha de solicitud (30) Prioridad (31) No (32) Fecha (33) Pais 60/585 863 07/07/04 US 60/876 135 28/04/05 US		(51) Int Cl A61K 31/404, 31/538, 31/537, A61P 15/18 (71) Solicitante(s) WYETH (72) Inventor(es) GRUBB, Gary Sondermann CONSTANTINE, Ginger Dale Otros (74) Apoderado ALVARO CORREA ORDOÑEZ		
(85) Fecha límite inicio fase nacional 07/02/07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 08/07/05 No de solicitud PCT/US2005/023798		(87) Publicación internacional Fecha 16/02/08 N° publicación WO 2006/017075		
(54) Título REGIMENES Y KITS CONTRACEPTICOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA				

Reivindicacion(es)

- 1 Uso de un antagonista PR en la preparación de un medicamento para contracepción, en donde dicho medicamento inhibe la ovulación y se administra a una hembra en periodo fértil durante 28 días consecutivos, de acuerdo con las etapas que comprende
 - (a) una primer fase de 21 a 27 unidades de dosis diarias de un agente activo, cada unidad de dosis diaria contiene dicho agente activo que consiste de dicho antagonista PR,
 - (b) una segunda fase de unidades de dosis diaria de 1 a 7 días de un placebo farmacéuticamente aceptable,

el total de las unidades de dosis diaria es 28

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud		(22) Fecha de solicitud	
(51) Clasificación internacional A61K 31/404, 31/536, 31/537 A61P 15/18			
(71) Solicitante(s)			
WYETH			
(72) Inventor(es) GRUBB, Gary Sondernann, CONSTANTINE Ginger Dale, FENSOME, Andrew, MCCOMAS, Casey Cameron, MELENSKI, Edward George MARELLA Michael Anthony y WROBEL Jay Edward			
(74) Apoderado ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	80/585 883	07/07/04	US
	80/676 135	28/04/05	US
(85) Fecha inicio fase nacional 07/02/07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha 16/02/08	
Fecha de presentación de la solicitud 06/07/05		N° publicación WO 2006/017075	
No de solicitud PCT/US2005/023798			
(54) Título			
REGIMENES Y KITS CONTRACEPTICOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

00118

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud	(22) Fecha de solicitud
(51) Clasificación Internacional	A61K 31/404, 31/536, 31/537, A61P 15/18
(71) Solicitante(s)	WYETH
(72) Inventor(es)	GRUBB, Gary Sondernann, CONSTANTINE Ginger Dale, FENSOME, Andrew, MCCOMAS Casey Cameron, MELENSKI Edward George, MARELLA Michael Anthony y WROBEL, Jay Edward
(74) Apoderado	ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
(30) Prioridad	(31) No Prioridad (32) Fecha (33) País
	60/585 883 07/07/04 US
	60/676 135 29/04/05 US
(85) Fecha límite inicio fase nacional	07/02/07
(86) Datos relativos a la presentación de la solc PCT	(87) Publicación internacional
Fecha de presentación de la solicitud	06/07/05
No de solicitud	PCT/US2005/023798
	Fecha 16/02/06
	No Publicación WO 2006/017075

168

(54) Título REGIMENES Y KITS CONTRACEPTIVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA

(57) Resumen En un aspecto, la invención suministra un regimen contraceptivo que involucra el suministro de un antagonista PR como un agente activo solo durante 21 a 27 dias consecutivamente luego de 1 a 7 dias en el cual ninguna cantidad efectiva de un agente activo se suministra durante estos 1 a 7 dias, se puede administrar un placebo En general, a los 2 o 3 dias luego de completar la primera fase (en un periodo en el cual no se suministra antagonistas PR), ocurre la menstruacion

En un aspecto adicional, la invencion suministra kits farmaceuticos utiles para administrar el regimen y los compuestos de la invencion

Otros aspectos y ventajas de la invencion seran facilmente evidentes de la siguiente descripcion detallada de la invencion

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-128285- 00000-0000
Fee 2005-12-21 16:55:01 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE IYI
Eve 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 158



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicacion de que se solicita la concesion de una patente ☒
- ◆ Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripcion de la invencion ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

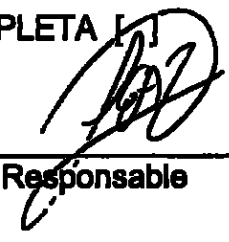
- ◆ Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicacion de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación grafica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 21 DIC. 2008

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

170

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

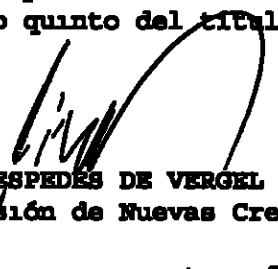
REFERENCIA	Radicación No	06 128285
	Solicitud internacional	PCT/US2005/023798
	Fecha inicio fase nacional	07/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	868

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

1 La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los 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 ésta fuere persona jurídica

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 No 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 26 adpa10 **26 ENE 2007**