



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-11961

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: "MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA
QUE COMPRENDE DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL Y USO DE
ESTOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 31/404

COD 403/04
A61P 5/24

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

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

22. BOGOTA, D.C., 7 de Febrero de 2007

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-011961- -00000-0000

Fec: 2007-02-07 15:43:49 Dep. 2020 NUECREACIONES

Trá. 11 PATENTE/II

Eje: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 125

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giraldo Farms, Madison, Nueva Jersey 07940, Estado
Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 834 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.388 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: FENSOME, Andrew; McCOMAS Casey, Cameron; MELENSKI, Edward George; MARELLA, Michael Anthony y WROBEL,
Jay EdwardDirección: 779 Trephanny Lane, Wayne, PA 19087, Estados Unidos de América; 470 Springview Lane, Phoenixville, PA 19460,
Estados Unidos de América; 112 Hemlock Drive, Collegeville, PA 19426, Estados Unidos de América; 2505 Noble Way,
Limerick, PA 19468, Estados Unidos de América y 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, NJ 08648, Estados Unidos de
América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/023782

Fecha 06-JUL-2005

Publicación Internacional No. WO/2008/023107

Fecha 02-MAR-2008

⑥

Título (54)

MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA QUE COMPRENDEN DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL
Y USO DE ESTOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/04, C07D 403/04, A61P 5/24

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08/08/2004

(31) Número de Solicitud

60/599,900

⑨

Comprobante de pago No. 07-2485

Fecha ENE-12-2007

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

10

ANEXOS

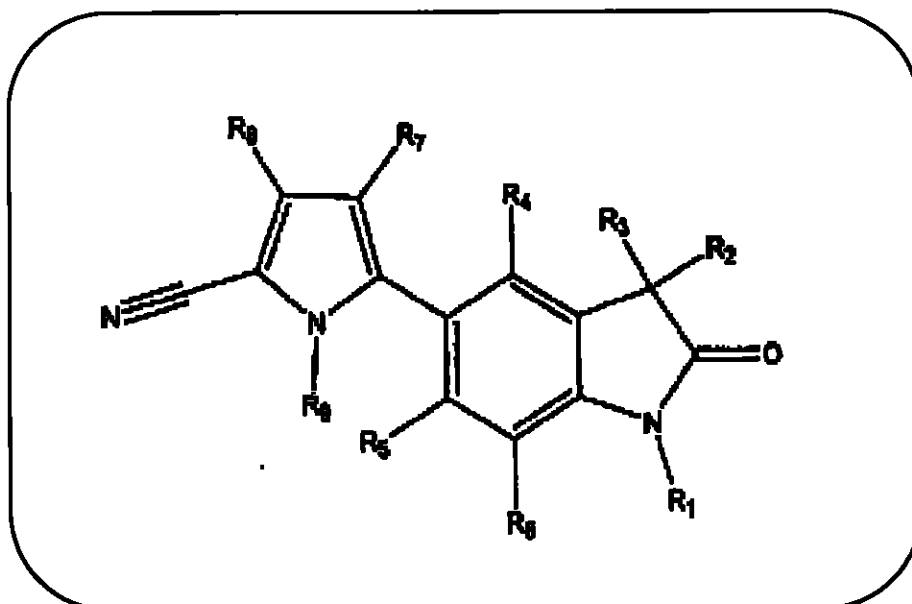
00002

2

- ☒ 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 documento de Prioridad

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 78.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

001
00003
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-011961- 00000-0000
Fec: 2007-02-07 15:43:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 128

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 2,485
FECHA : ENERO 12 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

SITIANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ORLANDO LIMARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64321256	11/01/2007	71,059,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

[TRADUCCIÓN OFICIAL No. 2812061 del inglés al español realizada por Jaime Armando Garavito Burgos, cédula de ciudadanía No. 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución No. 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia]

[Aparece en el encabezamiento de cada página: "Archivo No. AM-101747L1USA Patente"]

[Aparece en cada pie de página: "Traspaso de Invención – Solicitud Provisional"]

Traspaso de la Invención

En consideración del pago efectuado por la CESIONARIA a la CEDENTE de una contraprestación válida y suficiente, cuyo recibo se reconoce por medio del presente.

CEDENTES:

- (1) Nombre completo del Inventor: Andrew Fensome
Residencia: 779 Trephanny Lane, Wayne, PA 19087
Ciudadanía: Reino Unido
- (2) Nombre completo del Inventor: Casey Cameron McComas
Residencia: 470 Springview Lane, Phonixville, PA 19460
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (3) Nombre completo del Inventor: Edward George Melenski
Residencia: 112 Hemlock Drive, Collegeville, PA 19426
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (4) Nombre completo del Inventor: Michael Anthony Marella
Residencia: 2505 Noble Way, Limerick, PA 19468
Ciudadanía: Estados Unidos de América
- (5) Nombre completo del Inventor: Jay Edward Wrobel
Residencia: 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, NJ 08648
Ciudadanía: Estados Unidos de América

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

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

Wyeth

2
nnnn5 5

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de su derecho, título e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos de invocar prioridad, en y a su invención titulada:

**MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA LOS CUALES
COMPRENDEN DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL Y USOS DE LOS MISMOS**

e inventada por la CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere:
y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/671.684 presentada el 15 de abril de 2005.

[] Yo/nosotros los CEDENTES que abajo firmamos, por medio del presente autorizamos y solicitamos se haga arriba la inclusión del número de solicitud y fecha de presentación cuando se conozcan,

[Verificar (c) si también se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

☒ y cualquier equivalente de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a invocar prioridad, así como todas y cada una de las mejoras divulgadas en ella y todas y cada una de las patentes que se hayan de obtener para la mencionada invención por medio de la anterior solicitud o cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación, prórroga o sustitución de la misma y en cuanto a patentes, cualquier reexpedición o re-examen de las mismas.

Los CEDENTES por medio del presente declaran que no se ha hecho ni se hará o suscribirá ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que esté o pudiera estar en conflicto con este traspaso.

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

2
nnnnn 6

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

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA a presentar solicitudes de patente y a recibir títulos de patente para la mencionada invención en cualquiera de los mencionados países en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE, según por lo que pueda optar.

Los CEDENTES declaran y acuerdan suscribir o tramitar cualquier documento de transferencia del título a dicha invención y cualquier patente que se pueda expedir, también a entregar en cualquier momento, a solicitud y a expensas de la CESIONARIA, cualquier testimonio con respecto a cualesquier derechos preexistentes que impidan el patentamiento, litigio o procedimiento relacionado con la misma y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título a la mencionada invención o cualesquier patentes que puedan ser otorgadas a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y a suscribir en cualquier momento, a solicitud y a expensas de la CESIONARIA todas las continuaciones, continuaciones parciales, divisional, renovación o sustitución de la misma y en cuanto a patentes para la mencionada invención o cualquier parte(s) de la misma, por medio del presente se ceden a la CESIONARIA y se harán todos los juramentos o declaraciones al igual que todos los demás actos legales que se requieran para obtenerlas, sin compensación adicional, pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir su CESIONARIA todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para la mencionada invención, que resulten de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas.

Handwritten marks: a checkmark and the number 7.

(Firma ilegible)
ANDREW FENSOME

Agosto 12, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
) Declaración juramentada
Condado de Montgomery)

El 12 de agosto de 2004, ANDREW FENSOME, compareció personalmente ante mí, a quien conozco y de quien doy fe se trata de la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo en forma libre y espontánea para los fines consignados en el mismo.

(Firmado) ROXANNE L. KELLY, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Sello notarial: Roxanne L. Kelly. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 23 de noviembre de 2006.")

(Firma ilegible)
CASEY CAMERON MCCOMAS

Agosto 12, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
) Declaración juramentada
Condado de Montgomery)

El 12 de agosto de 2004, CASEY CAMERON MCCOMAS, compareció personalmente ante mí, a quien conozco y de quien doy fe se trata de la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo en forma libre y espontánea para los fines consignados en el mismo.

(Firmado) ROXANNE L. KELLY, Notario Público

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Del 034 de Enero 11 de 1989
MINISTERIO DE JUSTICIA

5
nnng 8

(Sello en tinta que dice: "Sello notarial: Roxanne L. Kelly. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 23 de noviembre de 2006.")

(Firma ilegible)
EDWARD GEORGE MELENSKI

Agosto 17, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
) Declaración juramentada
Condado de Montgomery)

El 17 de agosto de 2004, EDWARD GEORGE MELENSKI, compareció personalmente ante mí, a quien conozco y de quien doy fe se trata de la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo en forma libre y espontánea para los fines consignados en el mismo.

(Firmado) Cynthia J. Tagliaferi, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Sello notarial: Cynthia J. Tagliaferi. Notario Público. Collegeville Boro, Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 19 de septiembre de 2006.")

(Firma ilegible)
MICHAEL ANTHONY MARELLA

Agosto 12, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
) Declaración juramentada
Condado de Montgomery)

El 12 de agosto de 2004, MICHAEL ANTHONY MARELLA, compareció personalmente ante mí, a quien conozco y de quien doy fe se trata de la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo en forma libre y espontánea para los fines consignados en el mismo.

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

5
nnnag 9

(Firmado) ROXANNE L. KELLY, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Sello notarial: Roxanne L. Kelly. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 23 de noviembre de 2006.")

(Firma ilegible)
JAY EDWARD WROBEL

Agosto 12, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
) Declaración juramentada
Condado de Montgomery)

El 12 de agosto de 2004, JAY EDWARD WROBEL, compareció personalmente ante mí, a quien conozco y de quien doy fe se trata de la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo en forma libre y espontánea para los fines consignados en el mismo.

(Firmado) ROXANNE L. KELLY, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Sello notarial: Roxanne L. Kelly. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 23 de noviembre de 2006.")

REGISTRADO: Agosto 30, 2004

PATENTE
CARRETE: 015090
MARCO: 0138

(Aparece escudo del Departamento de Comercio de los Estados Unidos de América)

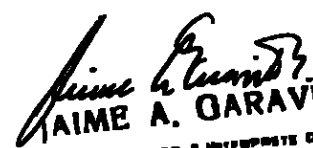
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA
Oficina de Patentes y Marcas
SUBSECRETARIO Y COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
Washington, D.C. 20231

(Aparece código de barras)
"700110705A"

Septiembre 08, 2004

[sic] PTAS

Howson and Howson


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

7
10
nnn10

Cathy A. Kodroff
Spring House Corporate Center
Box 457
Spring House, PA 19477

**Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos
Notificación de Registro de Documento de Traspaso**

El documento anexo ha sido registrado por la División de Traspasos de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. Una copia microfilmada completa se encuentra disponible en la oficina de búsqueda de traspasos en el carrete y marco que aparecen en la referencia.

Favor revisar toda la información que contiene esta notificación. La información contenida en esta notificación de registro refleja los datos que aparecen en el sistema de traspasos de patentes y marcas. Si encuentra errores o tiene preguntas acerca de esta notificación, puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en esta notificación al 703-308-9723. Favor enviar la solicitud de corrección 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: Agosto 30, 2004

Carrete/Marco: 015090/0133
Número de páginas: 6

Memorial: Traspaso de los intereses del Cedente (Ver documento para detalles)

Cedente: Fensome, Andrew

Fecha del doc.: Agosto 12, 2004

Cedente: McCormas, Casey Cameron

Fecha del doc.: Agosto 12, 2004

Cedente: Melenski, Edward George

Fecha del doc.: Agosto 17, 2004

Cedente: Marella, Michael Anthony

Fecha del doc.: Agosto 12, 2004

Cedente: Wrobel, Jay Edward

Fecha del doc.: Agosto 12, 2004

Cesionaria:
WYETH
Five Giralda Farms


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

Madison, New Jersey 07940

Número de serie: 60599900

Fecha de presentación:

Número de patente:

Fecha de expedición:

Título:

Marcus Kirk, Examinador
División de Traspasos
Oficina de Registros Públicos

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina
para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 66615



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

00012 12

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: Andrew Fensome
Residence: 779 Trephanny Lane, Wayne, PA 19087
Citizenship: United Kingdom

- (2) Full Name of Inventor: Casey Cameron McComas
Residence: 470 Springview Lane, Phoenixville, PA 19460
Citizenship: US

- (3) Full Name of Inventor: Edward George Melenaki
Residence: 112 Hemlock Drive, Collegeville, PA 19426
Citizenship: US

- (4) Full Name of Inventor: Michael Anthony Marella
Residence: 2505 Noble Way, Limerick, PA 19468
Citizenship: US

- (5) Full Name of Inventor: Jay Edward Wrobel
Residence: 15 Rosetree Lane, Lawrence, PA 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:

13

**PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS COMPRISING PYRROLE-
OXINDOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF**

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/599900 filed on: August 9, 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.

Patent
11/11/04

14

ASSIGNORS 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.

Andrew Fensome
Andrew Fensome

12th August 2004
Date

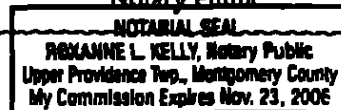
ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania)
County of Montgomery) ss:

On the 12th day of August 2004, 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/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Rexanne L. Kelly

Notary Public



Casey Cameron McComas
Casey Cameron McComas

August 12, 2004
Date

15

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 12th day of August 2004, 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.

Roxanne L. Kelly

Notary Public
NOTARIAL SEAL
ROXANNE L. KELLY, Notary Public
Upper Providence Twp., Montgomery County
My Commission Expires Nov. 23, 2006

Edward George Melenski
Edward George Melenski

8/17/04
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 17th day of Aug 2004, 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/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Cynthia J. Tagliaferi
Notary Public

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

00016

Michael Anthony Marella
Michael Anthony Marella

August 12, 2004
Date

16

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 12th day of August 2004, 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/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Ryan J. Kelly

NOTARIAL SEAL
RYAN J. KELLY, Notary Public
Upper Providence Twp., Montgomery County
My Commission Expires Nov. 23, 2006

Jay Edward Wrobel
Jay Edward Wrobel

August 12, 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 12th day of August 2004, 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/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Ryan J. Kelly

NOTARIAL SEAL
RYAN J. KELLY, Notary Public
Upper Providence Twp., Montgomery County
My Commission Expires Nov. 23, 2006



00017
17
UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231



SEPTEMBER 08, 2004

PTAS

700110705A

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: 08/30/2004

REEL/FRAME: 015090/0133
NUMBER OF PAGES: 6

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

ASSIGNOR:

FENSOME, ANDREW

DOC DATE: 08/12/2004

ASSIGNOR:

MCCOMAS, CASEY CAMERON

DOC DATE: 08/12/2004

ASSIGNOR:

MELENSKI, EDWARD GEORGE

DOC DATE: 08/17/2004

ASSIGNOR:

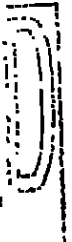
MARELLA, MICHAEL ANTHONY

DOC DATE: 08/12/2004

ASSIGNOR:

WROBEL, JAY EDWARD

DOC DATE: 08/12/2004



non18

015090/0133 PAGE 2

18

ASSIGNEE:

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER: 60599900

PATENT NUMBER:

TITLE:

FILING DATE:

ISSUE DATE:

MARCUS KIRK, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 March 2006 (02.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/023107 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/404,
C07D 403/04, A61P 5/34

(21) International Application Number:
PCT/US2005/023782

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60599,900 9 August 2004 (09.08.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventor/Applicants (for US only): FENSOME, Andrew [GB/US]: 779 Trophunny Lane, Wayne, PA 19460 (US). MCCOMAS, Casey, Cameron [US/US]: 470 Springview Lane, Phoenixville, PA 19460 (US). MELEN-SKI, 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) Agent: 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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) 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, 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).

Published:

— with international search report

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

WO 2006/023107 A1

(54) Title: PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS COMPRISING PYRROLE-OXINDOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57) Abstract: Pyrrole-oxindole derivatives useful as progesterone receptor antagonists are provided. Pharmaceutical compositions these derivatives are described, as is the use thereof in contraception and hormone-related conditions.

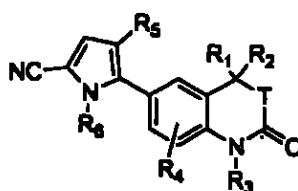
1. ~~00020~~ 20

PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS COMPRISING
PYRROLE-OXINDOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 **Progesterone receptor (PR) agonists and antagonists, also termed PR modulators, have been described for use in contraception and a variety of other indications.**

US 6,562,857B2 describes compounds that are PR agonists. The genus is characterized by compounds of the formula:



in which T is O, or absent; R₁, and R₂ are each, independently, hydrogen, alkyl, substituted alkyl or R₁ and R₂ are taken together to form a ring and together contain -CH₂(CH₂)_nCH₂-; n = 0-5; R₃ is hydrogen; R₄ is hydrogen or halogen; R₅ is hydrogen or alkyl; R₆ is hydrogen or alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

What are needed are novel PR modulators useful as contraceptives without the requirement for a progestin agonist or estrogen agonist.

20 SUMMARY OF THE INVENTION

The compounds of this invention are progesterone receptor modulators which have utility in contraception and a variety of other applications. This PR antagonist mode of action offers advantages in contraception where the compound may be administered without co-administration of a progestin agonist or estrogen agonist and is free of the side effects of these agents.

.. 00021 21

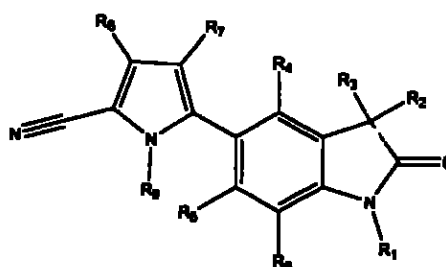
In one embodiment, the compounds of the invention where R_9 in formula I is a $C_1 - C_6$ alkyl, a $C_1 - C_4$ alkyl, or methyl, exhibit the advantage of good potency.

Other aspects and advantages of the present invention are described further in the following detailed description of the preferred embodiments thereof.

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides compositions containing compounds of formula I:



10

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, or 2;

15

R_4 is hydrogen;

R_5 is hydrogen;

R_6 is hydrogen;

R_7 is hydrogen or alkyl;

R_8 is hydrogen;

20

R_9 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or $COOR^A$, where R^A is alkyl, substituted alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug, or a tautomer thereof.

In one embodiment, R_1 is hydrogen or alkyl and R_2 and R_3 taken together to form a ring and together contain $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ where $n = 1$ or 2. In another embodiment, R_2 or R_3 , or both, are a $C_1 - C_6$ 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 $C_1 - C_6$ alkyl. For example, R_9 can be methyl. In still another

embodiment, R_9 is COOR^A . In one example, R^A is tert-butyl. However, the invention is not so limited.

In one embodiment, where R_1 and/or R_9 are substituted alkyl, the alkyl is substituted with a halogen, nitrile or benzene ring. In another embodiment, where R_1 is a cycloalkyl, it is selected from a $\text{C}_3 - \text{C}_6$ cycloalkyl.

In one embodiment, the invention provides compositions containing
5 compounds of the invention, when provided at a low dose function as progesterone receptor antagonists, and thus, avoid the side effects of agonists which include stimulation of breast and ovary tissue.

In another embodiment, the compound of invention comprises the structure
(I), where R_9 is a substituted or unsubstituted $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkyl, substituted or
10 unsubstituted $\text{C}_1 - \text{C}_4$ alkyl, or methyl. The inventors have found that compounds of this formula have particularly desirable antagonistic activity. For instance, the 1-alkylpyrrole derivatives listed as the 2nd, 4th and 6th compounds in the TABLE below each exhibit greater potency than the corresponding 1-unsubstituted pyrrole derivative listed as the 1st, 3th and 5th compounds respectively in the TABLE.

In one embodiment, R_1 is hydrogen or $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkyl, hydrogen or $\text{C}_1 - \text{C}_4$
15 alkyl, or hydrogen. R_2 and R_3 are independently selected from hydrogen and $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkyl, hydrogen and $\text{C}_1 - \text{C}_4$ alkyl, or hydrogen, methyl and ethyl. Alternatively, R_2 and R_3 represent $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ where $n = 1$ or 2. R_4 is hydrogen. R_5 is hydrogen. R_6 is hydrogen. R_7 is hydrogen or alkyl, hydrogen or $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkyl,
20 hydrogen or $\text{C}_1 - \text{C}_4$ alkyl, or hydrogen. R_8 is hydrogen. R_9 is $\text{C}_1 - \text{C}_6$ alkyl, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ alkyl, or methyl.

The compounds utilized according to 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
25 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 term "alkyl" is used herein to refer to both straight- and branched-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having about 1 to about 8 carbon atoms, and
30 preferably about 1 to about 6 carbon atoms (i.e., C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6).

non29-23

The term "alkenyl" is used herein to refer to both straight- and branched-chain alkyl groups having one or more carbon-carbon double bonds and containing about 3 to about 8 carbon atoms. Preferably, the term alkenyl refers to an alkyl group having 1 or 2 carbon-carbon double bonds and having 3 to about 6 carbon atoms. The term
5 "alkynyl" group is used herein to refer to both straight- and branched-chain alkyl groups having one or more carbon-carbon triple bonds and having 3 to about 8 carbon atoms. Preferably, the term alkynyl refers to an alkyl group having 1 or 2 carbon-carbon triple bonds and having 3 to about 6 carbon atoms.

The terms "substituted alkyl", "substituted alkenyl", and "substituted alkynyl" refer to alkyl, alkenyl, and alkynyl groups, respectively, having one or more
10 substituents including, without limitation, halogen, CN, OH, NO₂, amino, aryl, heterocyclic groups, aryl, alkoxy, aryloxy, alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, amino, and arylthio which groups can be optionally substituted.

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
15 including, without limitation, alkyl, alkenyl, and alkynyl groups. Preferably, the R groups have 1 to about 8 carbon atoms, and more preferably 1 to about 6 carbon atoms. 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" as used herein refers to an aromatic system which can include a single ring or multiple aromatic rings fused or linked together where at least one
20 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, phenanthryl, indene, benzonaphthyl, fluorenyl, and carbazolyl.

The term "substituted aryl" refers to an aryl group which is substituted with one or more substituents including halogen, CN, OH, NO₂, amino, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryloxy, alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino,
25 and arylthio, which groups can be optionally substituted. Preferably, a substituted aryl group is substituted with 1 to about 4 substituents.

The term "heterocyclic" as used herein refers to a stable 4- to 7-membered monocyclic or polycyclic heterocyclic ring which is saturated, partially unsaturated,
30 or wholly unsaturated. The heterocyclic ring has in its backbone carbon atoms and

one or more heteroatoms including nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. Preferably, the heterocyclic ring has about 1 to about 4 heteroatoms in the backbone of the ring. When the heterocyclic ring contains nitrogen or sulfur atoms in the backbone of the ring, the nitrogen or sulfur atoms can be oxidized. The term "heterocyclic" also refers to multicyclic rings in which a heterocyclic ring is fused to an aryl ring. The heterocyclic ring can be attached to the aryl ring through a heteroatom or carbon atom provided the resultant heterocyclic ring structure is chemically stable.

A variety of heterocyclic groups are known in the art and include, without limitation, oxygen-containing rings, nitrogen-containing rings, sulfur-containing rings, mixed heteroatom-containing rings, fused heteroatom containing rings, and combinations thereof. Oxygen-containing rings include, but are not limited to, furyl, tetrahydrofuryl, pyranyl, pyronyl, and dioxinyl rings. Nitrogen-containing rings include, without limitation, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridyl, piperidinyl, 2-oxopiperidinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, azepinyl, triazinyl, pyrrolidinyl, and azepinyl rings. Sulfur-containing rings include, without limitation, thienyl and dithioly rings. Mixed heteroatom containing rings include, but are not limited to, oxathioly, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, oxathioly, oxazinyl, oxathiazinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, oxepinyl, thiepinyl, and diazepinyl rings. Fused heteroatom-containing rings include, but are not limited to, benzofuryl, thionaphthene, indolyl, benzazazolyl, purindinyl, pyranopyrrolyl, isoindazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, anthranilyl, benzopyranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzodiazonyl, naphthylridinyl, benzothieryl, pyridopyridinyl, benzoxazinyl, xanthenyl, acridinyl, and purinyl rings.

The term "substituted heterocyclic" as used herein refers to a heterocyclic group having one or more substituents including halogen, CN, OH, NO₂, amino, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryloxy, alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, and arylthio, which groups can be optionally substituted. Preferably, a substituted heterocyclic group has 1 to 4 substituents.

The term "arylthio" 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" as used herein refers to the O(alkyl) group, where the

00025
25

point of attachment is through the oxygen-atom and the alkyl group is optionally substituted. The term "aryloxy" as used herein refers to the O(aryl) group, where the point of attachment is through the oxygen-atom and the aryl group is optionally substituted.

5 The term "alkylcarbonyl" as used herein refers to the C(O)(alkyl) group, where the point of attachment is through the carbon-atom of the carbonyl moiety and the alkyl group is optionally substituted.

 The term "alkylcarboxy" as used herein refers to the C(O)O(alkyl) group, where the point of attachment is through the carbon-atom of the carboxy moiety and
10 the alkyl group is optionally substituted.

 The term "aminoalkyl" as used herein refers to both secondary and tertiary amines where the point of attachment is through the nitrogen-atom and the alkyl groups are optionally substituted. The alkyl groups can be the same or different.

 The term "halogen" as used herein refers to Cl, Br, F, or I groups.

15 The compounds of the present invention 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, bases, alkali metals and alkaline earth metals.

20 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, phosphoric, nitric, sulfuric, methanesulfonic, naphthalenesulfonic, benzenesulfonic, toluenesulfonic, camphorsulfonic, and similarly known acceptable acids. Salts may also be formed
25 from inorganic bases, preferably 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,
30 morpholinium, pyrrolidinium, piperazinium, 1-methylpiperidinium, 4-ethylmorpholinium, 1-isopropylpyrrolidinium, 1,4-dimethylpiperazinium, 1-n-butylpiperidinium, 2-methylpiperidinium, 1-ethyl-2-methylpiperidinium, mono-, di- and

pp 26 26

triethanolammonium, ethyl diethanolammonium, n-butylmonoethanolammonium, tris(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*.

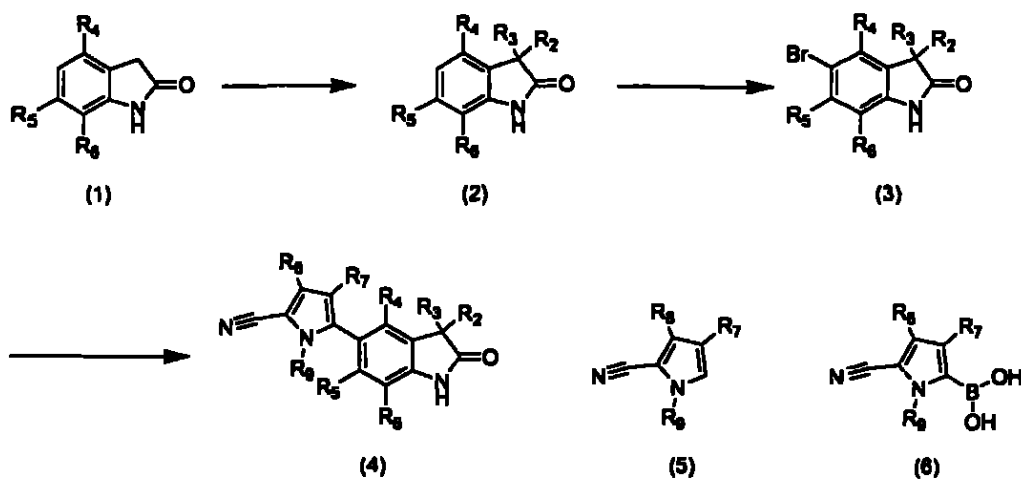
10 These salts, as well as other compounds of the invention can be in the form of esters, carbamates and other conventional "pro-drug" forms, which, when administered in such form, convert to the active moiety *in vivo*. In a currently preferred embodiment, the prodrugs are esters. See, e.g., B. Testa 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 As described herein, the compounds of formula I and/or salts, prodrugs or tautomers thereof, are delivered in contraceptive or other therapeutic/prophylactic regimens.

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

20 The compounds of this invention 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.

27



Scheme 1

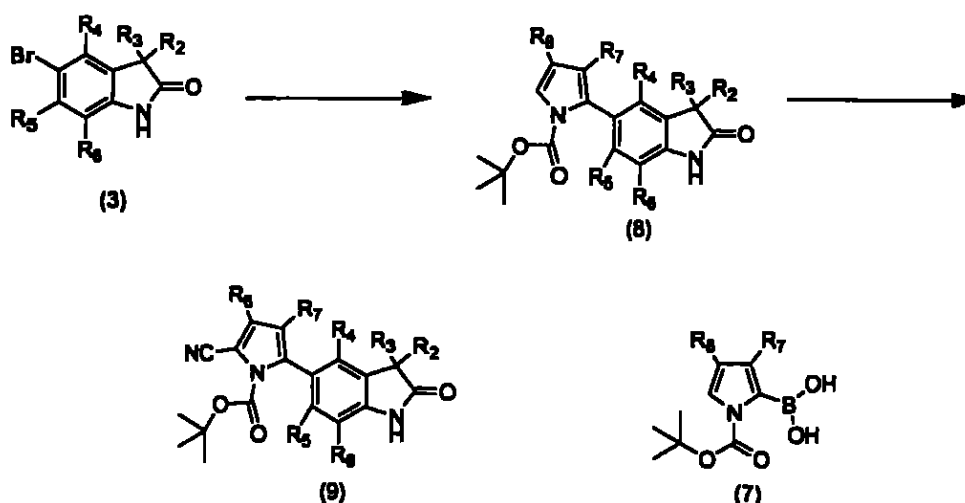
According to scheme 1, an appropriately substituted oxindole (1) is treated with a suitable base (normally 2 or more molar equivalents) and an alkylating agent to afford substituted oxindoles (2). The range of suitable bases includes alkyl lithium bases, potassium tertiary butoxide, sodium hexamethyldisilazide 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 THF in the presence of lithium chloride or copper bromide. 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 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

non-28

normally tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) or another suitable source such as palladium dibenzylidene acetone in the presence of tributylphosphine (tri-tert-butyl phosphine)(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 phosphates or a tertiary amine base such as triethylamine. The choice of solvents includes THF, dimethoxy ethane, 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 (both filed on April 29, 2005), which are hereby incorporated by reference in their entirety.



Scheme 2

An alternative strategy may be used when $R_9 = \text{hydrogen}$, 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 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
5 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).

This invention includes pharmaceutical compositions comprising one or more
10 compounds of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. The invention also includes methods of treatment which comprise administering to a mammal a pharmaceutically effective amount of one or more compounds as described above as antagonists of the progesterone receptor.

The compounds of this invention can be utilized in methods of contraception,
15 hormone replacement therapy, and the treatment and/or prevention of benign and malignant neoplastic disease. Specific uses of the compounds and pharmaceutical compositions of invention include the treatment and/or prevention of uterine myometrial fibroids, endometriosis, benign prostatic hypertrophy; carcinomas and adenocarcinomas of the endometrium, ovary, breast, colon, prostate, pituitary,
20 meningioma and other hormone-dependent tumors. Additional uses of the present progesterone receptor antagonists include the synchronization of the estrus in livestock, treatment of dysmenorrhea, treatment of dysfunctional uterine bleeding, induction of amenorrhea, and treatment of the symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.

25 In one embodiment, the invention provides compositions containing compounds of the invention, when provided at a low dose function as progesterone receptor antagonists, and thus, avoid the side effects of agonists which include stimulation of breast and ovary tissue.

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on
30 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 0.2

. 00030 30

mg to about 100 mg, or given in divided doses one to four times a day, or in a sustained release form. Such sustained release formulations are known to those of skill in the art. For most large mammals, the total daily dosage is from about 0.2 mg to 100 mg, from about 0.5 to 80 mg, or about 1 mg to 50 mg. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response. For example, several divided doses may be administered daily or the dose may be proportionally reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation.

When the compounds are employed for the above utilities, they may be combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients, for example, solvents, diluents and the like, and may be administered orally in such forms as tablets, capsules, 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 50% of sugar, and elixirs containing, for example, from about 20 to 50% ethanol, and the like, or parenterally 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 combination with the carrier, more usually between about 5% and 60% by weight.

These active compounds may be administered orally as well as by intravenous, intramuscular, or subcutaneous routes. Solid carriers include starch, lactose, dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose, sucrose and kaolin, while liquid carriers include sterile water, polyethylene glycols, non-ionic surfactants and 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 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. These active compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or

31

pharmacologically acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid, polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringe ability exists. It must be stable under conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacterial and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oil.

In this disclosure, the terms anti-progestational agents, anti-progestins, and progesterone receptor antagonists (PR antagonists) are understood to be synonymous. Similarly, progestins, progestational agents and progesterone receptor agonists (PR agonists) are understood to refer to compounds of the same activity.

The use of this invention includes cyclic regimens involving administration of a PR antagonist of the invention alone. In another embodiment, the cyclic regimen involves administration of a PR antagonist of the invention in combination with an estrogen or progestin or both. Particularly desirable progestins can be selected from among those described in US Patent No. 6,355,648; US Patent No. 6,521,657; US Patent No. 6,436,929; US Patent 6,540,710; US Patent 6,562,857; and US Patent Publication No. 2004-0006060-A1. Still other progestins are known in the art and can be readily selected. In one embodiment, combination regimens include the PR agonist (*i.e.*, progestin) tanaproget [5-(4,4-dimethyl-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile].

This invention further includes administration regimens carried out over 28 consecutive days. These regimens may be continuous, or may involve a terminal portion of the cycle, e.g., 0 to 7 days, containing administration of no progestins, estrogens or anti-progestins.

5 The regimens described herein may be utilized for contraception, or for any of the other indications described herein. Where administration is for contraception, the compositions may be formulated in oral dosage units.

 When utilized for contraception, the PR antagonists of the invention may be administered to a female of child bearing age, alone or in combination with an
10 estrogen. For the first 14-24 days of the cycle, progestins may be administered at a dosage range equal in progestational activity to about 35 µg to about 150 µg levonorgestrel per day, preferably equal in activity to from about 35 µg to about 100 µg levonorgestrel per day. A PR antagonist may then be administered alone or in combination with an estrogen for a period of 1 to 11 days to begin on any cycle day
15 between day 14 and 24. The PR antagonist in these combinations may be administered at a dose of from about 2 µg to about 50 µg per day and the estrogen may be administered at a dose of from about 10 µg to about 35 µg per day. In an oral administration, a package or kit containing 28 tablets may include a placebo tablet on those days when the PR antagonist of the invention or progestin or estrogen is not
20 administered.

 In a preferred embodiment of this invention, the compounds of this invention may be administered alone or in combination with estrogen for the initial 18 to 21 days of a 28-day cycle, followed by administration of a compound of the invention, alone or in combination with an estrogen, for from 1 to 7 days. The estrogen to be
25 used in the combinations and formulations of this invention is preferably ethinyl estradiol.

 Progestational agents useful with this invention include, but are not limited to, levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, 3-ketodesogestrel, norethindrone, gestodene, norethindrone acetate, norgestimate, osaterone, cyproterone acetate, trimegestone,
30 dienogest, drospirenone, nomegestrol, or (17-deacetyl)norgestimate. Among the preferred progestins for use in the combinations of this invention are levonorgestrel, gestodene, trimegestone, and tanaproget.

Examples of orally administered regimens of this invention over a 28 day cycle include administration of progestational agent solely for the first 21 days at a daily dose equal in progestational activity to from about 35 to about 100 μ g of levonorgestrel. A PR antagonist compound of this invention can then be administered

5 at a daily dose of from about 2 to 50 mg from day 22 to day 24, followed by no administration or administration of a placebo for days 25 to 28. It is most preferred that the daily dosages of each relevant active ingredient be incorporated into a combined, single daily dosage unit, totaling 28 daily units per 28-day cycle.

In another regimen, a progestational agent may be coadministered for the first

10 21 days at a daily dose equal in progestational activity to from about 35 to about 150 μ g levonorgestrel, preferably equal in activity to from about 35 to about 100 μ g levonorgestrel, with an estrogen, such as ethinyl estradiol, at a daily dose range of from about 10 to about 35 μ g. This may be followed as described above with a PR antagonist of the invention administered at a daily dose of from about 2 to 50 mg from

15 day 22 to day 24, followed by no administration or administration of a placebo for days 25 to 28.

Still another regimen within the scope of this invention will include coadministration from days 1 to 21 of a progestational agent, the progestational agent, preferably levonorgestrel, being administered at a daily dose equal in progestational

20 activity to from about 35 to about 100 μ g levonorgestrel, and an estrogen, such as ethinyl estradiol, at a daily dose range of from about 10 to about 35 μ g. This will be followed on days 22 to 24 by coadministration of a PR antagonist of the invention (2 to 50 mg/day) and an estrogen, such as ethinyl estradiol, at a daily dose of from about 10 to about 35 μ g. From day 25 to day 28, this regimen may be followed by no

25 administration or administration of a placebo.

This invention also includes kits or packages of pharmaceutical formulations designed for use in the regimens described herein. These kits are preferably designed for daily oral administration over a 28-day cycle, preferably for one oral

30 administration per day, and organized so as to indicate a single oral formulation or combination of oral formulations to be taken on each day of the 28-day cycle. Preferably each kit will include oral tablets to be taken on each the days specified, preferably one oral tablet will contain each of the combined daily dosages indicated.

non- 34

According to the regimens described above, one 28-day kit may comprise:

- a) an initial phase of from 14 to 21 daily dosage units of a progestational agent equal in progestational activity to about 35 to about 150 μg levonorgestrel, preferably equal in progestational activity to about 35 to about 100 μg levonorgestrel;
- b) a second phase of from 1 to 11 daily dosage units of a PR antagonist compound of this invention, each daily dosage unit containing an antiprogestin compound at a daily dosage of from about 2 to 50 mg; and
- c) optionally, a third phase of an orally and pharmaceutically acceptable placebo for the remaining days of the cycle in which no antiprogestin, progestin or estrogen is administered.

In one embodiment of this kit, the initial phase involves 21 daily dosage units as described in the preceding passage, a second phase of 3 daily dosage units for days 22 to 24 of a PR antagonist compound of this invention and an optional third phase of 4 daily units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo for each of days 25 to 28.

In another embodiment, a 28-day cycle packaging regimen or kit of this invention contains, a first phase of from 18 to 21 daily dosage units, and more desirably, 21 days, as described in the preceding passages, and further includes, as an estrogen, ethinyl estradiol, at a daily dose range of from about 10 to about 35 μg ; b) a second phase of from 1 to 7 daily dosage units, and preferably, 4 daily dosage units, as described above, and an optional placebo for each of the remaining 0-9 days, or about 4 days, in the 28-day cycle in which no progestational agent, estrogen or antiprogestin is administered.

A further 28-day packaged regimen or kit of this invention comprises:

- a) a first phase of from 18 to 21 daily dosage units, each containing a progestational agent of this invention at a daily dose equal in progestational activity to about 35 to about 150 μg levonorgestrel, preferably equal in activity to from about 35 to about 100 μg levonorgestrel, and ethinyl estradiol at a daily dose range of from about 10 to about 35 μg ;

. n n n 25 35

b) a second phase of from 1 to 7 daily dose units, each daily dose unit containing an antiprogestin of this invention at a concentration of from 2 to 50 mg; and ethinyl estradiol at a concentration of from about 10 to about 35 µg; and

5 c) optionally, an orally and pharmaceutically acceptable placebo for each of the remaining 0-9 days in the 28-day cycle in which no progestational agent, estrogen or antiprogestin is administered.

In one embodiment, the package or kit just described comprises a first phase of 21 daily dosage units; a second phase of 3 daily dose units for days 22 to 24, each dose unit containing an antiprogestin of this invention at a concentration of from 2 to 50 mg; and ethinyl estradiol at a concentration of from about 10 to about 35 µg; and optionally, a third phase of 4 daily units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo for each of days 25 to 28.

In each of the regimens, kits, and packages just described, 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 second and third phases. 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 pharmaceutically acceptable package having indicators for each day of the 28-day cycle, such as a labeled blister package or dial dispenser package known in the art.

20 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.

30 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.

non-36

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 a new regimen. In another 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 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.

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.

The invention further provides kits and delivery devices containing the compounds of the invention for a variety of other therapeutic uses as described herein including, e.g., hormone replacement therapy, the treatment and/or prevention of benign and malignant neoplastic disease. Such kits contain components in addition to the compounds of the invention, including, e.g., instructions for delivery of the compounds of the invention, diluents, vials, syringes, packaging, among other items. Such kits may optionally be adapted for the selected application, e.g., hormone replacement therapy, treatment and/or prevention of uterine myometrial fibroids, endometriosis, benign prostatic hypertrophy; carcinomas and adenocarcinomas of the endometrium, ovary, breast, colon, prostate, pituitary, meningioma and other hormone-dependent tumors, or the synchronization of the estrus in livestock.

37

The following examples are provided to illustrate the invention and do not limit the scope thereof. One skilled in the art will appreciate that although specific reagents and conditions are outlined in the following examples, modifications can be made which are meant to be encompassed by the spirit and scope of the invention.

5

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

A solution of 1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (2.3 g, 21.5 mmol) in anhydrous THF (20 ml) was cooled to 0 °C. Tri-*iso*-propyl borate (5.0 ml, 21.5 mmol) was added followed by drop-wise addition of lithium di-*iso*-propylamide (14 ml, 2 M solution in heptane/ THF/ethylbenzene, 28 mmol). After stirring for 1 hr, water (10 ml) was added followed by sodium carbonate (4.5 g, 43 mmol) and 5-bromo-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (2.40 g, 10 mmol, CAS 120902-45-6, prepared according to International Patent Publication No. WO 00/66556). The mixture was degassed by a stream of nitrogen gas, then tetrakis-(triphenylphosphine)palladium 0 (0.25 g) was added and the mixture heated to reflux under a nitrogen atmosphere. After 16 hours, the mixture was cooled and partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was re-extracted with ethylacetate. The combined organic layers were washed with water, dried (anhyd. MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane: ethylacetate, 5:1 to 3:2) to afford 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile as a white powder (0.131 g, 0.49 mmol, 5%): HRMS: calc'd for C₁₆H₁₅N₃O, 265.1215; found (ESI, [M+H]⁺), 266.1298; MS (ESI) *m/z* 266; MS (ESI) *m/z* 264.

Analytical HPLC: No impurities detected at 210-370 nm window. No impurities detected at 290 nm (max. abs), the Xterra RP18 column, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min, hold 4 min, 1.2 mL/min, 5 μl.

non29 38

EXAMPLE 2 - 1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A solution of 1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (1.25 g, 11.87 mmol) in anhydrous THF (20 ml) was cooled to 0 °C. Tri-*iso*-propyl borate (2.73 ml, 11.8 mmol) was added followed by dropwise addition of lithium di-*iso*-propylamide (7.6 ml, 2 M solution in heptane/ THF/ethylbenzene, 15.2 mmol). After stirring for 1 hr, water (10 ml) was added followed by potassium carbonate (3.27 g, 23.7 mmol) and 5'-bromospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-one (1.38 g, 5.49 mmol, CAS 304876-39-9, prepared according to International Patent Publication No. WO 00/66556). The mixture was degassed by a stream of nitrogen gas, then tetrakis(triphenylphosphine) palladium 0 (0.30 g) was added and the mixture heated to reflux under a nitrogen atmosphere. After 16 hrs., the mixture was cooled and partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was re-extracted with ethylacetate, then the combined organic layers were washed with water, dried (anhyd. MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane: ethylacetate, gradient elution) to afford 1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.096 g, 0.34 mmol, 6.2 %) as a white powder. MS (ESI) *m/z* 278; MS (ESI) *m/z* 276; HRMS: calcd for C₁₇H₁₃N₃O, 277.1215; found (ESI, [M+H]⁺), 278.1295; Major = 99.6 % at 210-370 nm window; and = 99.7 % at 290nm (max. abs) RT = 8.9, the Xterra RP18 column, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min, hold 4 min.

EXAMPLE 3: 5-(3,3-Diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A. 5-Bromo-3,3-diethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Bromine (0.13 mL, 2.6 mmol) and acetic acid (0.3 ml) were added to a solution of 3,3-diethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.5 g, 2.6 mmol) and sodium acetate (0.2 g, 2.6 mmol) in dry chloroform (10 ml) at room temperature. After 1h the reaction was diluted with chloroform and washed with sat. sodium bicarbonate (3x100 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give 600 mg (85%) of 5-bromo-3,3-diethyl-1,3-dihydro-

00020-39

indol-2-one (0.60 g, 85%) as a light yellow solid. This compound was used without further purification.

B. 5-(3,3-Diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

5 1-Methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (1.2 g, 11.3 mmol) in dry THF (35 ml) was cooled to 0 °C. Tri-iso-propyl borate (2.6 mL, 11.3 mmol) was added followed by lithium di-iso-propylamine (7.3 mL, 2.0 M, 14.7 mmol in THF/hexane/ethylbenzene). The dark brown mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3x100mL). The organic layer was
10 dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the boronic acid.

After evacuation under vacuum and purging with nitrogen, Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.26 g, 0.2 mmol) was added to a solution
15 of 5-bromo-3,3-diethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.60 mg, 2 mmol) in dry THF (55 mL). After 20 minutes Na_2CO_3 (1.5 g, 11.1 mmol) and the prepared boronic acid were added, followed by water (13 mL). The mixture was heated to 60 °C overnight. The reaction mixture was cooled, filtered through Celite which was rinsed with ethyl acetate. The filtrate was washed with water and brine. The organic layer was dried
20 over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude product which was purified by silica gel chromatography methanol:dichloromethane, gradient elution) to give 5-(3,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (320 mg, 49 %) as a yellow solid. mp 233-235 °C. HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$, 293.1528; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 294.1616 Analytical HPLC: no
25 imp detect. at 210-370 nm window; and no imp detect. at 288nm (max. abs) RT = 7.4, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min, hold 4 min, the Xterra RP18 column, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm.

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

30 1-Methyl 1-H pyrrole- 2-carbonitrile (0.5 g, 4.8 mmol) and tri-iso-propylborate (1.1 mL, 4.8 mmol) was dissolved in THF (12 mL) at ice bath

40

000/0

temperature. Lithium di-iso-propylamide (2.5 mL, 2 M in THF/ hexanes/
diethylbenzene, 5 mmol) was added slowly over a 10 minute period. After a ½ hour
the mixture was allowed to warm to room temperature. In a separate flask, 5-
bromoindolin-2-one (0.30 g, 1.42 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
5 (0.08 g) was dissolved THF (12 mL) and stirred 15 minutes. The above prepared
reaction mixture was transferred (via pipet) to this solution, followed by potassium
carbonate (.7g, 5 mmol) and water (6 mL). The mixture was heated under refluxed (3
hours). After cooling to room temperature, the mixture was then poured into water
and extracted with ethylacetate, then the organic layer was dried (MgSO₄) and
10 evaporated. The Flash SiO₂ column with 8/2 then 6/4 Hexane/ ethylacetate gave
0.035g, 11%.

HRMS: calcd for C₁₄H₁₁N₃O, 237.0902; found (ESI, [M+H]⁺), 238.0985.

Analytical HPLC: no imp detect. at 210-370 nm window; and no imp detect. at 288
nm (max. abs) RT = 7.4, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH = 3.5/ACN+MeOH)
15 for 10 min, hold 4 min, the Xterra RP18 column, 3.5 µ, 150 x 4.6 mm.

**EXAMPLE 5: 5-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-
pyrrole-2-carbonitrile**

A. Preparation of 3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

20 Oxindole (14.0 g; 0.10 mol) was stirred with 14.0 g(0.22 mol) of
Lithium bromide in 450 mL of dry THF at -78°C. 89 mL (0.33 mol; 2.5M in hexanes)
of n-Butyllithium over 1h. The resulting yellow precipitate was stirred for 3h at -
78°C. Iodoethane (18.0 mL, 0.22 mol) in 100 mL of dry THF was added drop-wise
and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The
25 reaction was quenched with sat. ammonium chloride and concentrated to one-half
volume. The orange residue was diluted with ethyl acetate and the layers were
separated. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and
concentrated *in vacuo* to give 18.0 g of an orange oil. The crude product was purified
by flash chromatography using a stepwise gradient of 10:1 to 6:1 hexane: ethyl
30 acetate to afford 3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (2.4 g, 12%).

B. 5-Bromo-3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Bromine (0.38 mL, 7.4 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was added drop-wise to a solution of 3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.2 g, 7.4 mmol), sodium acetate (0.61 g; 7.4 mmol) and acetic acid (0.42 mL, 7.4 mmol) in dichloromethane (40 mL) at 0°C. After 3h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with 5% aqueous sodium thiosulfate and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give 2.0 g of crude product. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 8:1 to 3:1 hexane: ethyl acetate gradient elution) to afford of 5-bromo-3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.8 g, 44 %):

C. 5-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

The compound was prepared using the same procedure as used in the preparation of 5-(3,3-Diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile, using 800mg(3.3mmol) of 5-Bromo-3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.80g, 3.3 mmol), (5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)boronic acid (1.0 g, 6.6 mmol), tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (0.38 g, 0.3 mmol), and 2.3g(16.6 mmol) of potassium carbonate (2.3 g, 16.6 mmol) in 11mL of water with 55mL of THF. The crude product was purified on silica using a stepwise gradient of 6:1 to 2:1 hexane: ethyl acetate to recover 5-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.42 g, 59%) as a mixture of enantiomers. MS (ESI) m/z 266, 264.

EXAMPLE 6: 5-[(3R)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

This compound was prepared from the chiral separation of racemic 5-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile using an AD-H column with SFC-CO₂ with 20% ethanol at a rate of 50mL/min. at 100 bar at 35°C to recover (210 mg, 42 %) of the enantiomer. mp 144-146 °C. $\alpha_D = -37$, c= 0.01 in DMSO, arbitrarily assigned as 5-[(3R)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

. 0002

42

EXAMPLE 7: 5-[(3S)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

This compound was isolated using the same chiral preparatory method as 5-[(3R)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (290 mg, 58%) of the enantiomer was recovered. mp 145-147 °C. α_D^{25} = +27, c = 0.01 in DMSO, arbitrarily assigned as 5-[(3S)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

EXAMPLE 8: 1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A. *Spiro[cyclopropane-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-one*

Sodium hydride (9.0g; 0.2mol, 60% in mineral oil) was added portion-wise to a solution of oxindole (10.0 g, 75mmol) in of dry DMF (350 mL). After 15 minutes, the reaction was cooled to 0°C and 1,4 dibromoethane in 100mL of dry DMF was added over 15 minutes. The dark brown reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate and water was added. The layers were separated and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. The organic layer was filtered, concentrated *in vacuo* to give 20g of red oil. The crude product was purified on silica using a stepwise gradient of 10% to 20% ethyl acetate: hexane to afford Spiro[cyclopropane-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-one (2.3 g, 11%).

Bromine (0.15 mL, 3.0 mmol) was added drop-wise to a mixture of spiro[cyclopropane-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-one (486 mg, 3.05 mmol), 174 μ L (3.0 mmol) acetic acid (0.174 mL, 3.0 mmol) and sodium acetate (250 mg, 3.0 mmol) in dry dichloromethane (120 mL). After 4h, the reaction was washed with 5% sodium thiosulfate and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give 5'-bromospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (0.75 g, 100%) as a white solid. This compound was used without further purification.

w 00028

43

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

This compound was prepared using the same procedure as described in the preparation of 5-(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.37 g, 0.32 mmol) was added to a solution of 5'-bromospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (760 mg, 3.19 mmol) in dry THF (25 mL) and stirred at room temperature for 20 minutes. (5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)boronic acid (1.2 g, 8.0 mmol) and 5.5g(40mmol) of potassium carbonate (5.5 g, 40 mmol) in water (18 mL) were added and the mixture was stirred at 80 °C overnight. After cooling to room temperature, the crude reaction was diluted with ethyl acetate, washed with water, dried (anhyd. Na₂SO₄) and evaporated. The crude product was purified on silica using a step-wise gradient of 1 % to 6 % methanol: methylene chloride followed by reverse phase preparatory HPLC to recover 130 mg(15%) of 1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile. mp 226-229 °C. Analytical HPLC: Retention time = 8.3 min, purity = 100 % at 210 – 300 nm, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min, hold 4 min, the Xterra RP18 column, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm.

EXAMPLE 9: 5-[(3R)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile and 5-[(3S)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A. 3-ethyl-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

3-Methyloxindole (1.5 g, 10.2 mmol) and lithium chloride (1.26 g, 30 mmol) was dissolved in THF (100 mL). The solution was then cooled to -78 °C and n-butyllithium (4.2 mL, 2.5 M in hexanes, 10.5 mmol) was added slowly over a 15 minute period. Ethyl iodide (4.16 mL, 50 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. After 24 hours, the 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

n n n n

44

8/2) gave 3-ethyl-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (0.750g, 25%):

HRMS $[M+H]^+$ 176.1076

B. 5-bromo-3-ethyl-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

3-Ethyl-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (0.70g, 4 mmol) was dissolved in DCM (40mL) and acetic acid (1 mL) at room temperature. Bromine (0.21 mL, 4.1 mmol) was added and the solution allowed to stir 24 hours. The reaction mixture was poured into sodium thiosulfate solution, extracted with diethyl ether, dried over magnesium sulfate, evaporated and the crude product triturated with hexane/ethylacetate 5% to give 5-bromo-3-ethyl-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (0.600, 60%): HRMS $[M-H]^-$ 254.0185

C. 5-[(3S)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile and 5-[(3R)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

1-methyl 1-H pyrrole- 2-carbonitrile (0.31mL, 3 mmol) and triisopropylborate (0.69 mL, 3 mmol) was dissolved in THF (12 mL) at ice bath temperature. 2M LDA (1.5 mL, 3 mmol) was added slowly over a 10 minute period. After a ¼ hour the mixture was allowed to warm to room temperature. In a separate flask, 5-bromo-3-ethyl-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (.253g, 1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) 0.100g was dissolved THF (5 mL) and stirred 15 minutes. The pyrrole triisopropyl borate solution was transferred (via pipet) to this solution, followed by potassium carbonate (.414g, 3 mmol) and water (3 mL). The mixture was refluxed 3 hours. The mixture was then poured into water and extracted with ethylacetate. Flash SiO₂ column with 4/1 then 3/2 Hexane/ THF gave the racemic product which was separated by chiral hplc: Chiralpak OD-H, 20 mm x 250 mm; mobile phase 85/15-5/95 (Ammonium Formate Buffer. pH = 3.5/acetonitrile+MeOH) for 10 min, hold 4 min. giving 0.062g and 0.061g respectively. HRMS $[M+H]^+$ = 280.1450

The first eluting compound, retention time = 3.8 min. was arbitrarily assigned as the R-enantiomer. The second eluting compound, retention time = 4.38 min. was arbitrarily assigned as the S-enantiomer.

u 00015

45

EXAMPLE 10: 1-methyl-5-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-
1H-pyrrole-2-carbonitrile

A solution of 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-
1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.50 g, 1.88 mmol) in dry THF (5 ml) was treated with
5 potassium *tert*-butoxide (1M in THF, 2.25 ml, 2.25 mmol) at room temperature under
a nitrogen atmosphere. After 30 min., iodomethane (0.155 ml, 2.5 mmol) was added
and the mixture stirred overnight. The reaction mixture was partitioned between
ethylacetate and water, the organic layer washed with brine, dried (MgSO₄) and
evaporated. The residue was recrystallized from THF/hexane to afford the title
10 compound (0.37 g, 1.24 mmol, 66%) as a white solid.

HRMS, Analytical HPLC: retention time 9.4 min, 210-370nm, the Xterra
RP18 column, 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 4min 1.2 mL/min 5 μ L injection.

15 EXAMPLE 11: PHARMACOLOGY

Three types of assays are illustrated herein for use in assessing the activity of
the compounds of the invention.

A. *Effects of progestins and antiprogestins on alkaline phosphatase
activity in T47D cells (T47D alkaline phosphatase assay)*

20 The molecules of the present invention are anticipated to be active in
the antagonist mode in the T47D alkaline phosphatase assay at concentrations of 3
 μ M or lower.

1. *Reagents:*

Culture medium: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL)
25 supplemented with 5% (v/v) charcoal stripped fetal bovine serum (not heat-
inactivated), 100 U/ml penicillin, 100 μ g/ml streptomycin, and 2 mM GlutaMax
(GIBCO, BRL).

Alkaline phosphatase assay buffer: 1. 0.1M Tris-HCl, pH 9.8,
containing 0.2% Triton X-100, 0.1M Tris-HCl, pH 9.8, containing 4 mM p-
30 nitrophenyl phosphate (Sigma).

n n n 16
46

2. *Cell Culture And Treatment:*

Frozen T47D cells are thawed in a 37 °C water bath and diluted to 280,000 cells/ml in culture medium. To each well in a 96-well plate (Falcon, Becton Dickinson Labware), 180 µl of diluted cell suspension is added. Twenty µl of reference or test compounds diluted in the culture medium is then added to each well. When testing for progestin antagonist activity, reference antiprogestins or test compounds are added in the presence of 1 nM progesterone. The cells are incubated at 37 °C in a 5% CO₂ humidified atmosphere for 24 hours. For high throughput screening, one concentration of each compound will be tested at 0.3 µg/ml. Based on an average molecular weight of 300 g/mol for the compounds in the library, the concentration is approximately 1 µM. Subsequently, active compounds will be tested in dose response assays to determine EC₅₀ and IC₅₀.

3. *Alkaline Phosphatase Enzyme Assay:*

At the end of treatment, the medium is removed from the plate. Fifty µl of assay buffer I is added to each well. The plates are shaken in a titer plate shaker for 15 min. Then 150 µl of assay buffer II is added to each well. Optical density measurements are taken at 5 min intervals for 30 min. at a test wavelength of 405 nM.

4. *Analysis of dose-response data.*

For reference and test compounds, a dose response curve is generated for dose vs. the rate of enzyme reaction (slope). Square root-transformed data are used for analysis of variance and nonlinear dose response curve fitting for both agonist and antagonist modes. Huber weighting is used to down-weight the effects of outliers. EC₅₀ or IC₅₀ values are calculated from the retransformed values. JMP software (SAS Institute, Inc.) is used for both one-way analysis of variance and non-4 linear dose response analysis in both single dose and dose response studies.

5. *Reference Compounds:*

Progesterone and trimegestone are reference progestins and RU486 is the reference antiprogestin. All reference compounds are run in full dose response curves and the EC₅₀ and IC₅₀ values are calculated.

00017
47

6. Comparative Study

For example, from US Patent No. 6,562,857 B2,
5-(spiro[cyclohexane-1,3'-[3H]indole]-2'-oxo-5'-yl)- 1H-pyrrole-1-methyl-2-
carbonitrile is a progesterone receptor agonist with an EC₅₀ = 2.8 nM in the T47D cell
5 alkaline phosphatase assay. In contrast 1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-
dihydrospiro[cyclopentane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile is a
progesterone receptor antagonist in this same assay with an IC₅₀ = 30 nM.

7. Results

10 T47D Cell Alkaline Phosphatase Assay
TABLE

Chemical Name	IC50 (nM)
5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	27.2
5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	10
5-(1,2-Dihydro-2-oxospiro[cyclopentane-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	80
1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopentane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	30
5-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	72.9
1-methyl-5-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	13.3

000049

48

Chemical Name	IC50 (nM)
1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	1
5-(3,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	3.3
1-methyl-5-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	20.4
5-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	5.7
1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	8.1
5-[(3S)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	7.4
5-[(3R)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	3.2
5-[(3R)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	6.1
5-[(3S)-3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	13.1
2-Cyano-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyclopentane-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylic acid, tert-butyl ester	300

non-49

49

B. Progestational and antiprogesterone activity in mature ovariectomized rats (Rat decidualization assay)

This assay is used to evaluate the effect of progestins and antiprogesterone on rat uterine decidualization and compare the relative potencies of various test compounds.

1. Methods and Reagents

Test compounds are dissolved in 100% ethanol and mixed with corn oil (vehicle). Stock solutions of the test compounds in oil (Mazola™) are then prepared by heating (~80 °C) the mixture to evaporate ethanol. Test compounds are subsequently diluted with 100% corn oil or 10% ethanol in corn oil prior to the treatment of animals. No difference in decidual response was found when these two vehicles were compared.

2. Animals

Ovariectomized mature female Sprague-Dawley rats (~60-day old and 230g) are obtained from Taconic (Taconic Farms, NY) following surgery. Ovariectomy is performed at least 10 days prior to treatment to reduce circulating sex steroids. Animals are housed under 12 hr light/dark cycle and given standard rat chow and water *ad libitum*.

3. Treatment

Rats are weighed and randomly assigned to groups of 4 or 5 before treatment. Test compounds in 0.2 ml vehicle are administered by subcutaneous injection in the nape of the neck or by gavage using 0.5 ml. The animals are treated once daily for seven days. For testing antiprogesterone, animals are given the test compounds and a EC₅₀ dose of progesterone (5.6mg/kg) during the entire treatment period. One group of animals receiving an EC₅₀ dose of progesterone alone serves as a positive control.

4. Dosing

Doses are prepared based upon mg/kg mean group body weight. In all studies, a control group receiving vehicle is included. Determination of dose response curves is carried out using doses with half log increases (e.g., 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg).

non-50

5. *Decidual induction*

Approximately 24 hr after the third injection, decidualization is induced in one of the uterine horns of anesthetized rats by scratching the antimesometrial luminal epithelium with a blunt 21 G needle. The contralateral horn is not scratched and serves as an unstimulated control. Approximately 24 hr following the final treatment, rats are sacrificed by CO asphyxiation and body weight measured. Uteri are removed and trimmed of fat. Decidualized (D-horn) and control (C-horn) uterine horns are weighed separately.

6. *Analysis of Results*

In agonist mode, the increase in weight of the decidualized uterine horn is calculated by D-horn/C-horn and logarithmic transformation is used to maximize normality and homogeneity of variance. The Huber M-estimator is used to down weight the outlying transformed observations for both dose-response curve fitting and one-way analysis of variance (ANOVA). EC_{50} is calculated from the transformed value. In antagonist mode, a square root transformation on raw responses (D-horn/C-horn) is recommended by using maximum likelihood Box-Cox transformation. The Huber weight is used to down weight the outlying transformed observations for dose-response curve fitting and one-way ANOVA. IC_{50} is calculated from the retransformed value. JMP software (SAS Institute, Inc.) is used for both one-way ANOVA and non-linear dose-response analyses.

7. *Reference Compounds*

All progestin or antiprogestin reference compounds were run in full dose-response curves and the EC_{50} or IC_{50} for decidual response was calculated.

8. *Results*

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile is a PR antagonist in the alkaline phosphatase assay (IC_{50} = 10 nM) and is very potent in the rat decidual assay (ED_{50} = 0.2 mg/kg po).

u 00051

51

All patents, patent publications, and other publications listed in this specification are incorporated herein by reference. While the invention has been described with reference to a particularly preferred embodiment, it will be appreciated that modifications can be made without departing from the spirit of the invention.

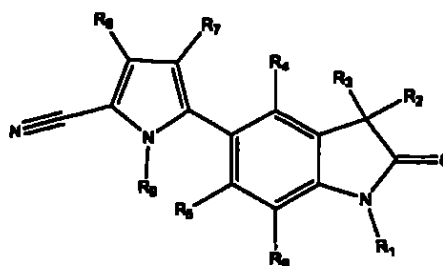
5 Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

00052

52

CLAIMS:

1. A composition comprising a progesterone receptor antagonist comprising a compound of formula I:



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 each independently selected from: hydrogen, alkyl, 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, 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;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The composition according to claim 1, wherein
 R_1 is hydrogen or alkyl;
 R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$;
 n is 1 or 2.

ppp-3 53

3. The composition according to claim 1, wherein R_2 and R_3 are each an alkyl.
4. The composition according to claim 3, wherein R_2 or R_3 is ethyl.
5. The composition according to claim 3, wherein R_2 or R_3 is methyl.
6. The composition according to any one of claims 1 to 5, wherein R_9 is C_1 - C_4 alkyl.
7. The composition according to claim 6, wherein R_9 is methyl.
8. The composition according to any of claims 1 to 7, wherein said compound is selected from the group consisting of: 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; 1-methyl-5-(2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 1-methyl-5-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile
9. The composition according to any of claims 1 to 5, wherein R_9 is $COOR^A$ and R^A is tert-butyl.
10. The composition according to any of claim 1 to 5, wherein the composition comprises a low dose of a compound selected from the group consisting of: 5-(3,3-dimethyl-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; 5-[(3R)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; and 5-[(3S)-3-ethyl-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

ppn54 54

11. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 10 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

12. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound induces contraception.

13. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound provides hormone replacement therapy.

14. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound treats hormone-dependent neoplastic disease.

15. Use according to claim 13, wherein the hormone-dependent neoplastic disease is selected from the group consisting of: uterine myometrial fibroids; endometriosis; benign prostatic hypertrophy; and carcinomas and adenocarcinomas of the endometrium, ovary, breast, colon, prostate, pituitary, and meningioma.

16. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound synchronizes estrus.

17. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound treats dysmenorrhea.

,, 00055

55

18. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound treats dysfunctional uterine bleeding.

19. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound induces amenorrhea.

20. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound treats symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.

21. Use of a compound of any of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament useful for contraception in a female of child bearing age, wherein said medicament is administered over a period of 28 consecutive days, said medicament comprising:

a) a first phase of from 14 to 24 daily dosage units of a progestational agent equal in progestational activity to about 35 to about 100 µg levonorgestrel; and

b) a second phase of from 1 to 11 daily dosage units, at a daily dosage of from about 2 to 50 mg, of an antiprogesterin compound according to claim 1.

22. Use according to claim 21, wherein said medicament further comprises a third phase of daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo for the remaining days of the 28 consecutive days in which no antiprogesterin, progestin or estrogen is administered.

23. Use according to claims 21 or 22, wherein the progestational agent is tanaproget.

nnn-56

56

24. Use according to any of claims 21 to 23, wherein the first phase further comprises co-administering an estrogen at a daily dose of 10 to 35 μg .

25. Use according to any of claims 21 to 24, wherein the second phase further comprises co-administering an estrogen at a daily dose of 10 to 35 μg .

26. Use according to claims 24 or 25, wherein the estrogen is ethinyl estradiol.

27. Use according to any of claims 21 to 26, wherein the first phase comprises 18 to 24 days.

28. Use according to any of claims 21 to 27, wherein the first phase comprises 21 days.

29. Use according to any of claims 21 to 28, wherein the second phase comprises 3 days.

30. Use according to any of claims 22 to 29, wherein the third phase comprises 4 days.

31. A pharmaceutically useful kit adapted for daily oral administration which comprises:

- a) 14 to 21 daily dosage units of a progestational agent equal in progestational activity from about 35 to about 150 μg levonorgestrel;
- b) 1 to 11 daily dosage units of an antiprogesterin compound of Claim 1, each daily dosage unit containing an antiprogesterin compound at a daily dosage of from about 2 to 50 mg; and
- c) one or more packages for said daily dosage units.

non57

57

32. The pharmaceutically useful kit according to claim 31, further comprising daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo, wherein the total daily dosages units in said kit is 28.

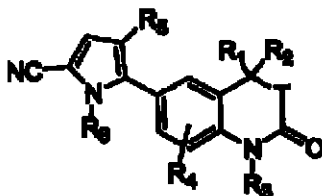
33. A method of contraception a mammal, wherein an effective amount of a compound of any of claims 1 to 11 is administered to a female of child bearing age.

MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA QUE COMPRENDEN DERIVADOS
DE PIRROL-OXINDOL Y USO DE ESTOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agonistas y antagonistas del receptor de progesterona (PR), también denominados moduladores PR, se han descrito para uso en la contracepción y en una variedad de otras indicaciones.

La US 6,562,857B2 describe compuestos que son agonistas de PR. El género se caracteriza por los compuestos de la fórmula:



en el que T es O, o ausente; R₁ y R₂ cada uno son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido; o R₁ y R₂ son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen -CH₂(CH₂)_nCH₂-; n = 0-5; R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno o halógeno; R₅ es hidrógeno o alquilo; R₆ es hidrógeno o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Lo que se necesita son moduladores de PR novedosos útiles como contraceptivos sin el requerimiento de un agonista de progestina o agonista de estrógeno.

RESUMEN DE LA INVENCION* ~~00059~~

59

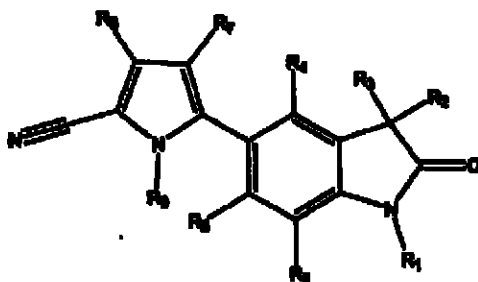
Los compuestos de de esta invención son moduladores de receptor de progesterona que tienen utilidad en la contracepción y una variedad de otras aplicaciones. Este modo antagonista PR de acción ofrece ventajas en la contracepción en donde el compuesto se puede administrar sin co-administración de un agonista de progestina o agonista de estrógeno y está libre de los efectos colaterales de estos agentes.

En una modalidad, los compuesto de la invención en donde R_9 en la fórmula I es un alquilo C_1-C_6 , un alquilo C_1-C_4 , o metilo, exhiben la ventaja de buena potencia.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas de esta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención suministra composiciones que contienen el compuesto de la fórmula I:



~~u nnnno~~ 60
R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo C₃-C₆, o alquinilo C₃-C₆;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, R₂ y R₃ se toman juntos para formar un anillo y juntos contienen -CH₂-(CH₂)_n-CH₂- en donde n es 0 (es decir, un enlace químico) 1, o 2;

R₄ es hidrógeno;

R₅ es hidrógeno;

R₆ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno o alquilo;

R₈ es hidrógeno;

R₉ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o COOR^A, en donde R^A es alquilo, alquilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga, o un tautómero de estos.

En una modalidad, R₁ es hidrógeno o alquilo y R₂ y R₃ tomados juntos forman un anillo y juntos contienen -CH₂-(CH₂)_n-CH₂- en donde n = 1 o 2. En otra modalidad, R₂ o R₃ o ambos, son un alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, R₂ o R₃, o ambos pueden ser etilo. En otro ejemplo, R₂ o R₃ o ambos son metilo. En otra modalidad, R₉ es un alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, R₉ puede ser metilo. En todavía otra modalidad, R₉ es COOR^A. En un ejemplo, R^A es terc-butilo. Sin embargo, la invención no se limita.

En una modalidad, en donde R₁ y/o R₉ son alquilo sustituido, el alquilo se sustituye con un halógeno, nitrilo o anillo de benceno. En otra modalidad, cuando R₁ es un cicloalquilo, este se selecciona de cicloalquilo C₃-C₆.

nnnn 61

En una modalidad, la invención suministra composiciones que contienen compuestos de la invención, cuando se suministran en una función de baja dosis como antagonistas del receptor de progesterona, y así, evitar efectos colaterales de agonistas, que incluyen estimulación de la mama y tejido del ovario.

En otra modalidad, los compuestos de la invención comprende la estructura (I) en donde R_9 es un alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido o metilo. Los inventores han encontrado que los compuestos de esta fórmula tienen actividad antagonística particularmente deseable. Por ejemplo, los derivados de 1-alquilpirrol listados como segundo cuarto y sexto compuestos en la TABLA adelante cada uno exhiben mayor potencia que el derivado 1-pirrol no sustituido listado como el primero, tercero y quinto compuestos respectivamente en la TABLA.

En una modalidad R_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 hidrógeno o alquilo C_1-C_4 o hidrógeno. R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , hidrógeno y alquilo C_1-C_4 , hidrógeno, metilo y etilo. Alternativamente, R_2 y R_3 representan $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ en donde $n = 1$ o 2 . R_4 es hidrógeno. R_5 es hidrógeno. R_6 es hidrógeno. R_7 es hidrógeno o alquilo, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , o hidrógeno. R_8 es hidrógeno. R_9 es alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_4 , o metilo.

Los compuestos utilizados de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden

. nñnc2 62

así elevarse a isómeros ópticos y diastereómeros. Mientras se muestra sin respecto a la estequiometría, los compuestos pueden incluir isómeros ópticos y diastereómeros; estereoisómeros R y S enantioméricamente puros resueltos y racémicos; otras mezclas de los estereoisómeros R y S; y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

El término "alquilo" se utiliza aquí para referirse a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y recta que tienen aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, (es decir, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆).

El término "alquenilo" utiliza aquí para referirse a grupos alquilo de cadena recta y ramificada que tienen uno o más enlaces dobles carbono - carbono y contienen aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Preferiblemente, el término alquenilo se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 2 enlaces dobles carbono-carbono y tienen 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono. El término grupo "alquinilo" se utiliza aquí para referirse a grupos alquilo de cadena recta y ramificada que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tienen 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Preferiblemente el término alquinilo se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 o 2 enlaces triples carbono-carbono y tienen 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", y "alquinilo sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, y

. ~~nnn~~ 63

alquinilo, respectivamente, que tienen uno o más sustituyentes que incluyen, sin limitación, halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, grupos heterocíclicos, arilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, amino, y grupos ariltio, que se pueden opcionalmente sustituir.

El término "acilo" como se utiliza aquí se refiere a un sustituyente de carbonilo, es decir, un grupo C(O)(R) en donde R es un grupo hidrocarburo alifático saturado de cadena recta o ramificada que incluye, sin limitación, grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo. Preferiblemente, los grupos R tienen entre 1 a 8 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. El término "acilo sustituido" se refiere a un grupo acilo que se sustituye con uno o más grupos que incluyen halógeno, CN, OH, y NO₂.

El término "arilo" como se utiliza se refiere a un sistema aromático que puede incluir un anillo único o múltiples anillos aromáticos fusionados o enlazados juntos, en donde al menos una parte del anillo fusionado o enlazado forma el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo, indeno, benzonaftilo, fluoroenilo, y carbazolilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que se sustituye con uno o más sustituyentes que incluyen halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio, cuyos grupos se pueden

• ~~no~~ 64

opcionalmente sustituir. Preferiblemente, un grupo arilo sustituido se sustituye con 1 a aproximadamente 4 sustituyentes.

El término "heterocíclico" como se utiliza aquí se refiere a un anillo monocíclico o multicíclico de 4 a 7 miembros estable que es saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. El anillo heterocíclico tiene en su estructura átomos de carbono y uno o más heteroátomos que incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente, el anillo heterocíclico tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Cuando el anillo heterocíclico contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura del anillo, los átomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar. El término "heterocíclico" también se refiere a anillos multicíclicos en los que un anillo heterocíclico se fusiona a un anillo arilo. El anillo heterocíclico se puede unir al anillo arilo a través de un heteroátomo o átomo de carbono dado que la estructura del anillo heterocíclico resultante es químicamente estable.

Una variedad de grupos heterocíclicos son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos que contienen heteroátomos mezclados, anillos que contienen heteroátomos fusionados, y combinaciones de estos. Los anillos que contienen oxígeno, incluyen, pero no están limitados a furilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, y anillos dioxinilo. Anillos que contienen nitrógeno incluyen, sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo,

nncc5 65

piridilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, piridazinilo, pirinidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepinilo, triazinilo, pirrolidinilo, y anillos azepinilo. Anillos que contienen azufre incluyen, sin limitación, anillos tienilo y dietiolilo. Anillos que contienen heteroátomos mezclados incluyen, pero no están limitados a, oxatiolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxatiolilo, oxazinilo, oxatiazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, oxepinilo, tiepinilo, y anillos diazepinilo. Anillos que contienen heteroátomos fusionados incluyen, pero están limitados a, anillos benzofuranilo, tionafteno, indolilo, benazazolilo, piridinilo, piranopirrolilo, isoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodiazonilo, naftiloridinilo, benzotienilo, piridopiridinilo, benzoxazinilo, xantenilo, acridinilo, y anillos purinilo.

El término "heterocíclico sustituido" como se utiliza aquí se refiere a un grupo heterocíclico que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio, cuyos grupos se pueden opcionalmente sustituir. Preferiblemente, un grupo heterocíclico sustituido tiene entre 1 a 4 sustituyentes.

El término "ariltio" como se utiliza aquí se refiere al grupo S (arilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de azufre y el grupo arilo se puede sustituir opcionalmente. El término "alcoxi", como se utiliza aquí se refiere al grupo

nnnns

66

O(alquilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de oxígeno y el grupo alquilo se sustituye opcionalmente. El término "ariloxi" como se utiliza aquí se refiere al grupo O(arilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de oxígeno y el grupo arilo se sustituye opcionalmente.

El término "alquilcarbonilo" como se utiliza aquí se refiere al grupo C (O) (alquilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de carbono de la porción carbonilo y el grupo alquilo se sustituye opcionalmente.

El término "alquilcarboxi" como se utiliza aquí se refiere al grupo C (O) o (alquilo), en donde el punto de unión es a través del átomo de carbono de la porción carboxi y el grupo alquilo se sustituye opcionalmente.

El término "aminoalquilo" como se utiliza aquí se refiere a las aminas secundarias y terciarias en donde el punto de unión es a través del átomo de nitrógeno y los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente. Los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

El término "halógeno" como se utiliza aquí se refiere a grupos Cl, Br, F, o I.

Los compuestos de la presente invención abarcan formas tautoméricas de las estructuras suministradas aquí caracterizadas por la bioactividad de las estructuras trazadas. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la

nnn27 67

forma de sales derivadas de ácidos farmacéutica o fisiológicamente aceptables., bases, metales alcalinos y metales alcalinotérreos

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malónico, mandélico, málico, eftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, benzenosulfónico, toluenosulfónico, camforsulfónico, y ácidos similarmente conocidos aceptables. También se pueden formar sales de bases inorgánicas, preferiblemente sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio, litio, o potasio, y bases orgánicas, tales como amoniaco, mono-, di-, y trimetilamonio, mono-, di- y trietilamonio, mono-, di- y tripropilamonio (iso y normal), etildimetilamonio, benzildimetilamonio, ciclohexilamonio, benzilamonio, dibenzilamonio, piperidinio, morfolinio, pirrolidinio, piperazino, 1-metilopiperidinio, 4-etilmorfolinio, 1-isopropilpirrolidinio, 1,4-dimetilpiperazinio, 1-n-butilpiperidinio, 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- y trietanolamonio, dietanolamonio etilo, n-butilmonoetanolamonio, tris (hidroximetil) metilamonio, fenilmonoetanolamonio, y similares.

Sales alcalinas fisiológicamente aceptables y sales de metales alcalinotérreos pueden incluir, sin limitación, sodio, potasio, calcio y sales de magnesio en la forma de ésteres y carbonatos. Otras formas de "prodroga" convencionales también se

68
nong
pueden utilizar que, cuando se suministran en tal forma, convierten a la porción activa *in vivo*.

Estas sales, así como también otros compuestos de la invención pueden estar en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas de "prodrogas" convencionales, que, cuando se administran en tal forma, se convierten a la porción activa *in vivo*. En una modalidad actualmente preferida, las prodrogas son ésteres, ver, por ejemplo, B. Testa y 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).

Como se describe aquí, los compuestos de fórmula I y/o las sales, prodrogas o tautómeros de éstos, se suministran en regímenes contraceptivos u otro régimen terapéutico/profilácticos.

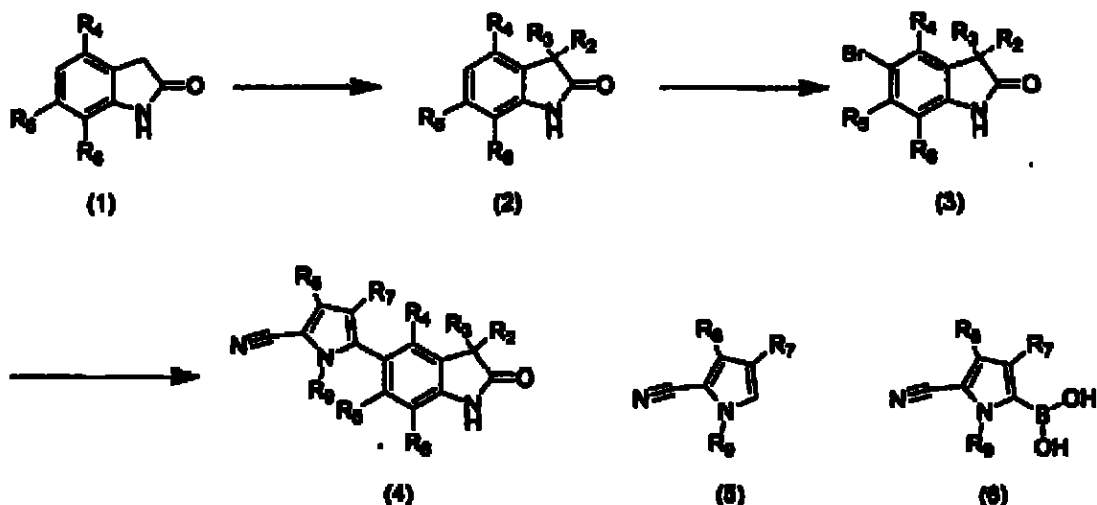
Los compuestos discutidos aquí también abarcan "metabolitos" que son productos únicos formados al procesar los compuestos de la invención por la célula o el paciente. Preferiblemente, los metabolitos se forman *in vivo*.

Los compuestos de esta invención se preparan fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con en los siguientes esquemas a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o materiales de partida que se pueden ser preparar usando procedimientos de la literatura. Estos esquemas muestran la preparación de los compuestos representativos de esta invención. Variaciones en éstos métodos, u otros métodos

69

nnncg

conocidos en la técnica se pueden utilizar fácilmente por un experto en la técnica dada la información suministrada aquí.



Esquema 1

De acuerdo con el esquema 1, se trata un oxindol apropiadamente sustituido (1) con una base adecuada (normalmente 2 o más equivalentes molares) y un agente de alquilación para producir oxindoles sustituidos (2). El rango de bases adecuadas incluyen bases de litio alquilo, butóxido terciario de potasio, hexametildisilazida de sodio y bases similares. La base también se puede utilizar en conjunto con un aditivo. Generalmente los compuestos de la invención se preparan utilizando n-butilitio como la base en THF anhidro en la presencia de cloruro de litio o bromuro de cobre. El agente de alquilación es normalmente un haluro de alquilo (por ejemplo, bromuro o yoduro) pero también puede ser un triflato, tosilato o mesilato. Si un equivalente de agente alquilación se utiliza entonces el oxindol resultante será mono sustituido. Con 2 equivalentes, entonces el oxindol será di-sustituido. Si el agente alquilante es bifuncional (por ejemplo,

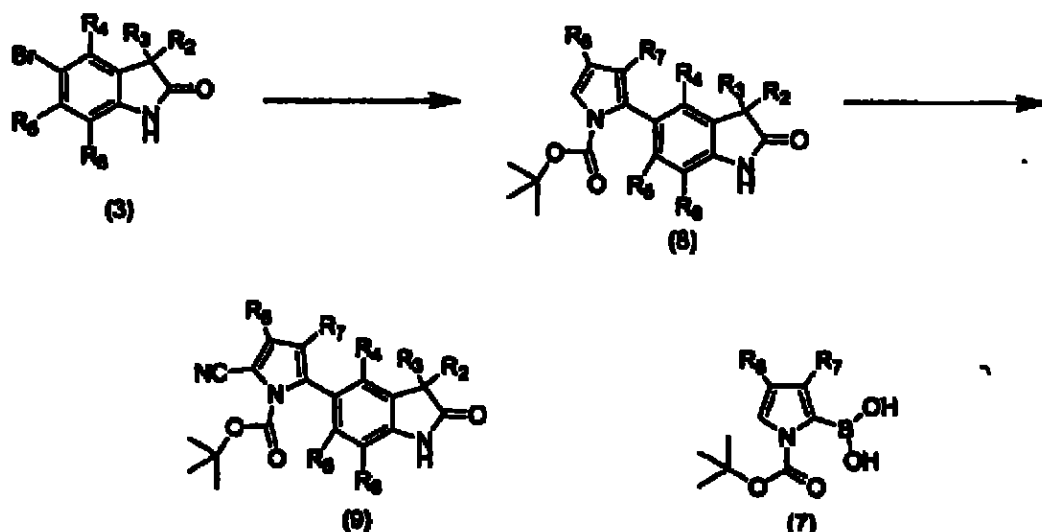
... 000278 70

un haluro, u otro grupo saliente en ambos extremos de una cadena alquilo) entonces se produce un anillo espirocíclico.

Los oxindoles (2) entonces se brominan para dar el compuesto (3). La brominación se lleva a cabo convenientemente con bromo en un solvente tal como cloruro de metileno o ácido acético, que puede ser amortiguado con un aditivo tal como acetato de sodio. La brominación también se puede acompañar con N- bromosuccinimida o bromuro de piridinio por bromuro. El compuesto (3) se convierte luego en el compuesto (4) bajo la acción de un catalizador de paladio y un socio de acoplamiento adecuado. El socio de acoplamiento se puede formar in situ a partir de pirrol (5) y diisopropilamida de litio y un borato de trialquilo o puede ser el ácido borónico preformado (6). La fuente de paladio es normalmente tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) o cualquier fuente adecuada tal como acetona dibenzilideno paladio en la presencia de tributilfosina (tri-terc-butilfosfina) (Fu, G. C. et al. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122, 4020; para sistema de catalizador alternos ver también Hartwig, J. F. et al. Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 5553). También se requiere una base en la reacción; la elección normal son carbonato de sodio o potasio, fluoruro de cesio fluoruro de potasio, fosfato de potasio o una base de amino terciaria tal como trietilamina. La elección de los solventes incluye THF dimetoxietano, dioxano, etanol, agua, y tolueno entre otros. Dependiendo de la reactividad de los socios de acoplamiento y los reactivos, la reacción se puede conducir hasta el punto de ebullición de los solventes, o puede de hecho ser acelerada bajo irradiación de microondas, si es necesario.

nnn71 71

Alternativamente, los compuestos (1) a (3) se pueden preparar de acuerdo con las rutas descritas en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nos. 60/676,149 y 60/676,381 (presentadas en Abril 29, 2005), que se incorpora por medio de la presente como referencia en su totalidad.



Esquema 2

Una estrategia alterna puede ser usada cuando R₃ = hidrógeno, esquema 2. Así el bromuro (3) se acopla con ácido pirrol borónico de la fórmula (7) bajo condiciones como se describió anteriormente. El compuesto (8) se puede convertir entonces en el nitrilo (9). Esto se logra más convenientemente por la acción del clorosulfonilisocianato seguido por tratamiento con DMF, aunque también están disponibles otros métodos. El grupo protector de t-butilcarbonato se forma luego para dar el producto (4), R₃=H.

Cuando R₁ es 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

. 00072 72

solvente tal como THF o DMF, seguido por tratamiento con el agente de alquilación apropiado. El agente de alquilación normalmente sería un haluro de alquilo, o un sulfonato de alquilo (tosilato, mesilato o triflato por ejemplo).

Esta invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención también incluye métodos de tratamiento que comprenden administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más compuestos como se describió anteriormente como antagonistas del receptor de progesterona.

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar en métodos de contracepción, terapia de reemplazo hormonal, y el tratamiento y/o prevención de enfermedades neoplásicas benignas y malignas. Los usos específicos de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención incluyen el tratamiento y/o prevención de fibroides miometriales uterinas, endometriosis, hipertrofia prostática benigna; carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, pituitaria, meningioma y otros tumores dependientes de hormonas. Usos adicionales de los presentes antagonistas receptores de progesterona incluyen la sincronización del estro en ganado, tratamiento de dismenorrea, tratamiento de sangrado uterino disfuncional, inducción de amenorrea y tratamiento de los síntomas del síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual.

~~nnn73~~

73

En una modalidad, la invención suministra composiciones que contienen compuestos de la invención, cuando se suministran en una baja dosis funciona como antagonistas del receptor de progesterona, y así evita efectos colaterales de antagonistas que incluyen la estimulación de las mamas y el tejido de los ovarios.

La dosis efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración y la severidad de la condición a ser tratada. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios con los compuestos de la invención se administran en una dosis diaria de entre aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 100 mg, o dado en dosis divididas una a cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida. Tales formulaciones de liberación sostenidas se conocen por aquellos expertos en la técnica. Para mamíferos más grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente 0.2 mg a 100 mg, de aproximadamente 0.5 a 80 mg, o aproximadamente 1 mg a 50 mg. Este régimen de dosis se puede ajustar para suministrar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente o la dosis se puede reducir proporcionalmente según se indique por las exigencias de la situación terapéutica.

Cuando se emplean los compuestos para las utilidades anteriores, ellas se pueden combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes, por ejemplo, solventes, diluyentes y similares, y se pueden administrar oralmente en tales formas como tabletas, cápsulas, polvos dispersibles, gránulos o suspensiones que contienen, por ejemplo,

. n n n 24 74

de aproximadamente 0.05 a 5% de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, aproximadamente 10 a 50% de azúcar, y elixires que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 20 a 50% de etanol, y similares, o parenteralmente en la forma de soluciones inyectables estériles o suspensiones que contienen de aproximadamente 0.05 a 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Tales preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 90% del ingrediente activo en combinación con el portador, más usualmente entre aproximadamente 5% y 60% en peso.

Estos compuestos activos se pueden administrar oralmente así como también por ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea. Los portadores sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato de calcio, celulosa microcristalina, sucrosa y caolín, mientras que los portadores líquidos incluyen agua estéril, polietilenglicoles, tensoactivos no iónicos y aceites comestibles tales como maíz, cacahuete y aceite de sésamo, según se preparan de acuerdo con la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular de administración deseada. Adyuvantes empleados habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas pueden ser ventajosamente incluidos, tal como agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes preservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde punto de vista de la facilidad de preparación y administración son las composiciones sólidas, particularmente tabletas llenas de

" 00023 75

líquidos o llenas-duras. Se prefiere la administración oral de los compuestos. Estos compuestos activos también pueden ser administrados parenteral o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, líquido, polietilenglicoles y mezclas de éstos en aceites. De acuerdo con condiciones de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas además para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida para que exista fácilmente el alcance de la capacidad de jeringa. Esta debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquidos), mezclas adecuadas de estos y aceite vegetal.

En esta descripción, los términos agentes antiprogestacionales, antiprogestinas y antagonistas del receptor de progesterona (antagonistas PR) se entiende que son sinónimos. De forma similar, las progestinas, agentes progestacionales y los

agonistas de receptor de progesterona (agonistas PR) se entiende que se refieren a compuestos de la misma actividad.

El uso de esta invención incluye regimenes cíclicos que involucran la administración de antagonistas PR de la invención sola. En otra modalidad el régimen cíclico involucra la administración de un antagonista PR de la invención en combinación con un estrógeno o progestina, o ambos. Progestinas particularmente deseables se pueden seleccionar de entre aquellas descritas en la Patente US No. 6,355,648; Patente US No 6,521,657; Patente US No 6,436,929; Patente US 6,540,710; Patente US 6,562,857 y Publicación de Patente US No. 2004-0006060-A1. Todavía otras progestinas se conocen en la técnica y pueden ser fácilmente seleccionadas. En una modalidad, los regimenes de combinación incluyen el agonista PR (es decir, progestina) tanaproget [5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo].

Esta invención incluye adicionalmente regimenes de administración llevados a cabo durante 28 días consecutivos. Estos regimenes pueden ser continuos, o pueden involucrar una porción terminal del ciclo, por ejemplo, 0 a 7 días, que contienen administración de no progestinas, estrógenos o anti-progestinas. Los regimenes descritos aquí se pueden utilizar para contracepción, o para cualquiera de las otras indicaciones descritas aquí. Cuando la administración es para contracepción, las composiciones se pueden formular en unidades de dosis oral.

no 2a 77

Cuando se utiliza para contracepción, los antagonistas PR de la invención se pueden administrar a una hembra de período fértil, solo o en combinación con un estrógeno. Para los primeros 14-24 días del ciclo, las progestinas se pueden administrar en una rango de dosis igual en la actividad progestacional a aproximadamente 35 µg a aproximadamente 150 µg de levonorgestrel por día, preferiblemente igual en actividad de aproximadamente 35 µg a aproximadamente 100 µg de levonorgestrel por día. Un antagonista PR puede luego ser administrado solo o en combinación con un estrógeno durante un período de 1 a 11 días para empezar en cualquier día del ciclo entre el día 14 y 24. El antagonista PR en estas combinaciones se pueden administrar en una dosis de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 50 µg por día y el estrógeno se puede administrar en una dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 35 µg por día. En una administración oral, un paquete o kit que contiene 28 tabletas puede incluir una tableta placebo en aquellos días cuando el antagonista de PR de la invención o progestina o estrógeno no se administra.

En una modalidad preferida de esta invención, los compuestos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con estrógeno para los días 18 a 21 iniciales de un ciclo de 28 días, seguido por la administración de un compuesto de la invención, solo o en combinación con un estrógeno, desde entre 1 a 7 días. El estrógeno a ser utilizado en las combinaciones y formulaciones de esta invención es preferiblemente etinilestradiol.

nnn28 78

Agentes progestacionales útiles con esta invención, incluyen, pero no están limitados a, levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, 3-cetodesogestrel, noretindrona, gestodene, acetato de noretindrona, norgestimato, osaterona, acetato de ciproterona, trimegestona, dienogest, drospirenona, nomegestrol, o (17-deacetil) norgestimato. Entre las progestinas preferidas para uso en las combinaciones de esta invención están levonorgestrel, gestodene, trimegestona, y tanaproget.

Ejemplos de regimenes oralmente administrados de esta invención, durante un ciclo de 28 días incluyen la administración de un agente progestacional únicamente para los primeros 21 días en una dosis diaria igual en la actividad progestacional de entre aproximadamente 35 a aproximadamente 100 µg de levonorgestrel. Un compuesto antagonista de PR de esta invención puede ser luego administrado en una dosis diaria de aproximadamente 2 a 50 mg del día 22 al día 24, seguido por no administración o administración de un placebo durante los días 25 a 28. Es más preferido que las dosis diaria de cada ingrediente activo relevante se incorpore en una unidad de dosis diaria única y combinada, totalizando 28 unidades diarias por ciclo de 28 días.

En otro régimen, un agente progestacional se puede coadministrar para los primeros 21 días en una dosis diaria igual en la actividad progestacional de entre aproximadamente de 35 a cerca de 150 µg de levonorgestrel, preferiblemente igual en actividad de aproximadamente 35 a aproximadamente 100 µg de levonorgestrel, con un estrógeno, tal como etinilestradiol, en un rango de dosis diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente 35

µg. Esto puede ser seguido como se describió anteriormente con un antagonista de PR de la invención administrado en una dosis diaria de aproximadamente 2 a 50 mg del día 22 al día 24, seguido por no administración o administración de un placebo durante los días 25 a 28.

Todavía otro régimen dentro del alcance de esta invención incluirá la coadministración desde los días 1 a 21 de un agente progestacional, el agente progestacional, preferiblemente levonorgestrel, se administra en una dosis diaria igual en la actividad progestacional de aproximadamente 35 a cerca 100 µg de levonorgestrel, y un estrógeno, tal como etinilestradiol, en un rango de dosis diaria de aproximadamente de 10 a aproximadamente de 35 µg. Esto se seguirá en los días 22 a 24 por la coadministración de un antagonista PR de la invención (2 a 50 mg/día) y un estrógeno, tal como etinilestradiol, en una dosis diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 µg. Del día 25 al día 28, este régimen se puede seguir por no administración o administración de un placebo.

Esta invención también incluye kits o paquetes de formulaciones farmacéuticas diseñadas para uso en los regímenes descritos aquí. Estos kits se diseñan preferiblemente para administración oral diaria durante un ciclo de 28 días, preferiblemente para una administración oral por día, y organizado de tal forma que se indique una formulación única oral o combinación de formulaciones orales a ser tomadas en cada día del ciclo de 28 días. Preferiblemente, cada kit incluye tabletas orales que deben ser tomadas en cada uno de los días

nnn38 80

especificados, preferiblemente una tableta oral contendrá cada uno de las dosis diarias combinadas indicadas.

De acuerdo con los regimenes descritos anteriormente, un kit de 28 días puede comprender

(a) una fase inicial de entre 14 a 21 unidades de dosis diarias de un agente progestacional igual en la actividad progestacional a aproximadamente 35 a aproximadamente 150 µg de levonorgestrel, preferiblemente igual en actividad progestacional a aproximadamente 35 a aproximadamente 100 µg de levonorgestrel;

(b) una segunda fase de entre 1 a 11 unidades de dosis diarias de un compuesto antagonista de PR de esta invención, cada unidad de dosis diaria contiene un compuesto antiprogestina en una dosis diaria de entre aproximadamente 2 a 50 mg; y

(c) opcionalmente, una tercera fase de un placebo farmacéuticamente aceptable y oral para los días restantes del ciclo en el que no se administra antiprogestina, progestina o estrógeno.

En una modalidad de este kit, la fase inicial involucra 21 unidades de dosis diarias según se describe en el pasaje precedente, una segunda fase de tres unidades diarias durante 22 a 24 de un compuesto antagonista de PR de esta invención y una tercer fase de 4 unidades diarias de un placebo farmacéuticamente aceptable y oral para cada uno de los 25 a 28 días.

En otra modalidad, un régimen de empaque de ciclo de ^{nnngg} 28 días o kit de esta invención contiene, una primer fase de entre 18 a 21 unidades diarias, uno más deseablemente, 21 días, como se describe en los pasajes precedentes, e incluye adicionalmente, como un estrógeno, etinilestradiol en un rango de dosis diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 µg; b) una segunda fase de entre 1 a 7 unidades de dosis diarias, cada unidad de dosis, y preferiblemente, 4 unidades de dosis diarias, como se describió anteriormente, y un placebo opcional para cada uno de 0-9 días restantes, o aproximadamente 4 días, en el ciclo de 28 días en el que ningún agente progestacional, estrógeno o antiprogestina se administra. 81

Un régimen de empaque de 28 días adicional o kit de esta invención comprende

(a) una primer de entre 18 a 21 unidades de dosis diarias, cada una contiene un agente progestacional de esta invención en una dosis diaria igual en actividad progestacional a aproximadamente 35 a aproximadamente 150 µg de levonorgestrel, preferiblemente igual en actividad de aproximadamente 35 a aproximadamente 100 µg de levonorgestrel, y etinilestradiol en un rango de dosis diaria de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35 µg;

(b) una segunda fase entre 1 a 7 unidades de dosis diarias, cada unidad de dosis diaria contiene una antiprogestina de esta invención en una concentración de entre 2 a 50 mg; y etinil

" 000022

82

estradiol en una concentración de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35 µg; y

(c) opcionalmente, un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los restantes 0-9 días en el ciclo de 28 días en el que no se administra agente progestacional estrógeno o antiprogestina.

En una modalidad, el paquete o kit recientemente descrito comprende una primer fase de 21 unidades de dosis diarias; una segunda fase de 3 unidades de dosis diarias durante 22 a 24 días, cada unidad de dosis contiene una antiprogestina de esta invención en una concentración entre 2 a 50 mg; y etinil estradiol en una concentración de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35 µg; y opcionalmente, una tercer fase de 4 unidades diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los días 25 a 28.

En cada uno de los regimenes, los kits y paquetes recientemente descritos, se prefiere que la dosis diaria de cada componente farmacéuticamente activo del régimen permanezca fijo en cada fase particular en el que este se administra. También se entiende que las unidades de dosis diarias descritas son para ser administradas en el orden descrito, con la primera fase seguida en orden por la segunda y tercera fase. Para ayudar a facilitar el cumplimiento con cada régimen, también se prefiere que los kits contengan el placebo descrito para los días finales del ciclo. Se prefiere adicionalmente que cada paquete o kit comprenda un paquete farmacéuticamente aceptable que tiene

indicadores para cada día del ciclo de 28 días, tal como un paquete blister etiquetado o un paquete dispensador dial conocido en la técnica.

Estos regímenes de dosis se pueden ajustar para suministrar la respuesta óptima terapéutica. Por ejemplo, varias dosis divididas de cada componente se puede administrara diariamente o la dosis se puede incrementar opcionalmente o reducir según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. En las descripciones aquí, se hace referencia a una unidad de dosis diaria que también puede incluir unidades divididas que se administran durante el curso de cada día del ciclo contemplado.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de facilidad de preparación y administración son composiciones sólidas, particularmente tabletas y capsulas llenas de líquido o llenas-duras. Se prefiere la administración oral de los compuestos.

Estos compuestos activos también se pueden administrar por vía de un anillo vaginal. De forma adecuada, el uso del anillo vaginal está temporizado para el ciclo de 28 días. En una modalidad, el anillo se inserta en la vagina y este permanece en el 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 hacer un nuevo régimen. En otra modalidad, el anillo vaginal se inserta semanalmente, y se reemplaza durante tres semanas consecutivas. Luego, siguiendo una semana sin el anillo, se inserta un nuevo anillo para empezar un

~~none~~ 8f

nuevo régimen. En aún otra modalidad, se inserta el anillo vaginal para periodos de tiempo más largos o más cortos.

Para uso en el anillo vaginal, un compuesto antagonista PR se formula en una manera similar a aquella descrita para los compuestos contraceptivos previamente descritos para suministro por vía de anillo vaginal. Ver, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Números 5,972,372; 6,126,958 y 6,125,850.

En todavía otro aspecto de la invención, los compuestos antagonistas de PR se suministran vía de un parche transdérmico. De forma adecuada, el uso del parche se temporiza para el ciclo de 28 días. En una modalidad, el parche se aplica por vía un adhesivo adecuado a la piel, en donde este permanece en el lugar durante 1 semana y se reemplaza semanalmente durante un periodo total de 3 semanas. Durante al cuarta semana no se aplica ningún parche y ocurre la menstruación. La siguiente semana se aplica un nuevo parche para ser usado para empezar un nuevo régimen. En aún otra modalidad, el parche permanece en el lugar durante periodos de tiempo más largos o más cortos.

La invención suministra adicionalmente kits y dispositivos de suministro que contienen los compuestos de la invención para una variedad de otros usos terapéuticos según se describe aquí que incluyen, por ejemplo, terapia de reemplazo hormonal, el tratamiento y/o prevención de enfermedades neoplásicas benignas y malignas. Tales kits contienen componentes en adición a los compuestos de la invención, que incluyen, por ejemplo, instrucciones para suministro de los compuestos de la invención,

nnn 85

diluyentes, frascos, jeringas, empaques, entre otros elementos. Tales kits se pueden adaptar opcionalmente para la aplicación seleccionada, por ejemplo, terapia de reemplazo hormonal, tratamiento y/o prevención de fibroides miometriales uterinos, endometriosis, hipertrofia prostática benigna; carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, pituitaria, meningioma y otros tumores dependientes de hormonas, o la sincronización del estro en ganado.

Los siguientes ejemplos se suministran para ilustrar la invención y no limitan el alcance de la esta. Un experto en la técnica apreciará que aunque los reactivos específicos y condiciones se destacan en los siguientes ejemplos, se pueden hacer modificaciones se pueden hacer que se abarcan por el espíritu de alcance de la invención.

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

Una solución de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2.3 g, 21.5 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfría a 0°C. Se agrega borato tri-iso-propilo (5.0 ml, 21.5 mmol) seguido por adición en forma de gotas de di-iso-propilamida de litio (14 ml, solución 2 M en hertano/THF/etilbenceno, 28 mmol). Después de agitación durante 1 hr, se agrega agua (10 ml) seguido por carbonato de sodio (4.5 g, 43 mmol) y 5-bromo-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (2.40 g, 10 mmol, CAS 120902-45-6, preparado de acuerdo con la Publicación de Patente Internacional Número WO 00/66556). La mezcla se desgasifica mediante un vapor de gas de nitrógeno,

. nnnn

86

luego tetraquis-(trifenilfosfina)paladio 0 (0.25 g) se agrega y la mezcla se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 horas, la mezcla se enfría y particiona entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se reextrae con etilacetato luego se combinan las capas orgánicas, se lavan con agua, se secan (MgSO_4 anhidro) y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo, 5:1 a 3:2) para dar 5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo como un polvo blanco (0.131 g, 0.49 mmol, 5%): HRMS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$, 265.1215; encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 266.1298; MS (ESI) m/z 266; MS (ESI) m/z 264.

HPLC analítico: No se detectan impurezas en ventana 210-370 nm. No se detectan impurezas en 290 nm (max. abs), la columna Xterra RP 18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, soporte 4 min, 1.2 mL/min, 5 μ l.

EJEMPLO 2- 1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclobutano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Una solución de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1.25 g, 11.87 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfría a 0°C. Se agrega borato de tri-iso-propilo (2.73 ml, 11.8 mmol) seguido por adición en forma de gota de di-iso-propilamida (7.6 ml, 2 M de solución en heptano/THF/etilbenceno, 15.2 mmol). Después de agitación durante un 1 hr, se agrega agua (10 ml) seguido por carbonato de potasio (3.27 g, 23.7 mmol) y 5'-bromospiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona (1.38 g, 5.49

nnnn 87

mmol, CAS 304876-39-9, preparado de acuerdo con La Publicación de Patente Internacional Número. WO 00/66556). La mezcla se desgasifica mediante una vapor de gas de nitrógeno, luego se agrega tetraquis(trifenilfosfina)paladio 0 (0.30 g) y la mezcla se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 hrs., la mezcla se enfría y particiona entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se re-extrae con acetato de etilo, luego las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO₄ anhidro) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice (hexano: etilacetato, gradiente de elución) para dar 1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclobutano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.096 g, 0.34 mmol, 6.2 %) como un polvo blanco: MS (ESI) *m/z* 278; MS (ESI) *m/z* 276; HRMS: calculado para C₁₇H₁₅N₃O, 277.1215; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 278.1295; Mayor = 99.6 % a 210-370 nm ventana; y = 99.7 % a 290nm (max. abs) RT = 8.9, la columna Xterra RP18, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, soporte 4 min.

EJEMPLO 3: 5-(3,3-Dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A. 5-Bromo-3,3-dietil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se agrega bromo (0.13 mL, 2.6 mmol) y ácido acético (0.3 mL) a una solución de 3,3-dietil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.5 g, 2.6 mmol) acetato de sodio (0.2 g, 2.6 mmol) en cloroformo seco (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 1h la reacción se diluye con cloroformo y se lava con bicarbonato de

sodio saturado (3x100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para dar 600 mg (85%) de 5-bromo-3,3-dietil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.60 g, 85%) como un sólido amarillo claro. Este compuesto se utiliza sin purificación adicional.

B. 5-(3,3-Dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se enfría 1-Metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1.2 g; 1 1.3 mmol) en THF seco (35 ml) a 0°C. Se agrega tri-iso-propilo borato (2.6 mL, 1 1.3 mmol) seguido por di-iso-propilamina de litio (7.3 mL, 2.0 M, 14.7 mmol in THF/hexano/etilbenceno). La mezcla marrón oscura se le permite calentarse a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La reacción se apaga con cloruro de amonio saturado (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x100mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para dar el ácido borónico.

Después de evacuación bajo vacío y purga con nitrógeno, se agrega Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.26 g, 0.2 mmol) a una solución de 5-bromo-3,3-dietil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.60 mg, 2.2 mmol) en THF seco (55 mL). Después de 20 minutos K₂CO₃ (1.5 g, 1 1.1 mmol) y se agrega el ácido borónico preparado, seguido por agua (13 mL). La mezcla se calienta a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría, se filtra a través de Celita que se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca

nnn29 89

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para dar el producto crudo que se purifica por cromatografía de gel de sílice (metanol: diclometano, gradiente de elución) para dar 5-(3,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (320 mg, 49 %) como un sólido amarillo, pf 233-235°C. HRMS: calculado para $C_{18}H_{19}N_3O$, 293.1528; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), HPLC analítico 294.1616: no se detecta imp, en 210-370 nm ventana; y no se detecta imp, en 288 nm (max. abs) RT = 7.4, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, soporte 4 min, la columna Xterra RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm.

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

Se disuelve 1-Metil 1-H pirrol-2-carbonitrilo (0.5 g, 4.8 mmol) y tri-iso-propilborato (1.1 mL, 4.8 mmol) en THF (12 mL) en baño de hielo temperatura. Se agrega di-iso-propilamida de litio (2.5 mL, 2 M en THF/hexanos/dietilbenceno, 5 mmol) lentamente durante un periodo de 10 minutos. Después de una ½ hora la mezcla se le permite calentarse a temperatura ambiente. En un frasco separado, 5-bromoindolin-2-ona (0.30 g, 1.42 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.08 g) se disuelve en THF (12 mL) y se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción preparada anteriormente se transfiere (por vía de pipeta) a esta solución, seguido por carbonato de potasio (.7g, 5 mmol) y agua (6 mL). La mezcla la mezcla se calienta bajo reflujo (3 horas). Después se enfría a temperatura ambiente, la mezcla luego se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo, luego la capa

~~nnngg~~ 90

orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora. La columna de SiO_2 flash con 8/2 luego 6/4 Hexano/etilacetato dio 0.035g, 11%.

HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$, 237.0902; encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 238.0985. HPLC analítico: no se detecta imp, en ventana 210-370 nm; y no se detecta imp, a 288 nm (max. abs) RT = 7.4, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH = 3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, soporte 4 min, la columna Xterra RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm.

EJEMPLO 5: 5-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A. *Preparación de 3-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona*

Se agita oxindol (14.0 g; 0.10 mol) con 14.0 g (0.22 mol) de bromuro de litio en 450 mL en THF seco a -78°C . 89 mL (0.33 mol; 2.5M en hexanos) de n-Butilitio durante 1h. El precipitado amarillo resultante se agita durante 3h a -78°C . Yodoetano (18.0 mL, 0.22 mol) en 100 mL en THF seco se agrega en forma de gotas y la reacción se le permite calentarse a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se apaga con cloruro de amonio saturado y se concentra a la mitad del volumen. El residuo naranja se diluye con acetato de etilo y las capas se separan. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para dar 18.0 g de un aceite naranja. El producto crudo se purifica por cromatografía flash utilizando un gradiente en forma de etapas de 10: 1 a 6: 1 hexano: acetato de etilo para producir 3-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (2.4 g, 12%).

nnng1 91

B. 5-Bromo-3-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se agrega bromo (0.38 mL, 7.4 mmol) en diclorometano seco (10 mL) en forma de gotas a una solución de 3-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1.2 g, 7.4 mmol), acetato de sodio (0.61 g; 7.4 mmol) y ácido acético (0.42 mL, 7.4 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0°C. Después de 3h a 0°C, la mezcla de reacción se apaga con 5% de tiosulfato de sodio acuoso y se lava con solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para dar 2.0 g de producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía flash (SiO₂, 8: 1 a 3:1 hexano: acetato de etilo gradiente de elución) para dar 5-bromo-3-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.8 g, 44 %):

C. 5-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto se prepara utilizando el mismo procedimiento como se utilizó en la preparación de 5-(3,3-Dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, utilizando 800mg(3.3mmol) de 5-Bromo-3-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.80g, 3.3 mmol), ácido (5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)borónico (1.0 g, 6.6 mmol), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0.38 g, 0.3 mmol), y 2.3g(16.6 mmol) de carbonato de potasio (2.3 g, 16.6 mmol) en 11 mL de agua con 55mL de THF. El producto crudo se purifica sobre sílice utilizando un gradiente en forma de etapas 6: 1 a 2: 1 hexano: acetato de etilo para recuperar 5-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

~~page~~ 42

indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.42 g, 59%) como una mezcla de enantiómeros. MS (ESI) m/z 266, 264.

EJEMPLO 6: 5-[(3R)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Este compuesto se prepara a partir de la separación quiral de 5-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo racémico utilizando una columna AD-H con SFC-CO₂ con 20% de etanol en una proporción de 50mL/min. en 100 bar a 35°C para recuperar (210 mg, 42 %) del enantiómero. pf 144-146°C. $\alpha_D = -37$, $c = 0.01$ en DMSO, asignado arbitrariamente como 5-[(3R)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

EJEMPLO 7: 5-[(3S)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Este compuesto se aísla utilizando el mismo método de preparación quiral como 5-[(3R)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (290 mg, 58%) del enantiómero se recupera, pf 145-147°C. $\alpha_D = +27$, $c = 0.01$ en DMSO, arbitrariamente asignado como 5-[(3S)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

EJEMPLO 8: 1-metil-5-(2'-oxo-1'2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A. *Espiro[ciclopropano-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-ona*

~~nnnng~~ 93

Se agrega hidruro de sodio (9.0g; 0.2mol, 60% en aceite mineral) en forma de porciones a una solución de oxindol (10.0 g, 75mmol) en DMF seco (350 mL). Después de 15 minutos, la reacción se enfría a 0°C y se agrega 1,4 dibromoetano en 100mL de DMF seco durante 15 minutos. La reacción café oscuro se le permite calentarse a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Las capas se separan y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se filtra, se concentra in vacuo para dar 20g de aceite rojo. El producto crudo se purifica sobre sílice utilizando un gradiente en forma de etapas 10% a 20% acetato de etilo: hexano para dar Espiro[ciclopropano-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-ona (2.3 g, 11%).

Se agrega bromo (0.15 mL, 3.0 mmol) en forma de gotas a un mezcla de espiro[ciclopropano-1,3'-[3H]indol]-2' (1H)-ona (486 mg, 3.05 mmol), 174 µL (3.0 mmol) ácido acético (0.174 mL, 3.0 mmol) acetato de sodio (250 mg, 3.0 mmol) en diclorometano seco (120 mL). Después de 4h, la reacción se lava con 5% de tiosulfato de sodio y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para dar 5'-bromoespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona (0.75 g, 100%) como un sólido blanco. Este compuesto se utiliza sin purificación adicional.

B. 1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro)ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Este compuesto se prepara utilizando el mismo procedimiento como se describió en la preparación de 5-(3-Etil-2-

. nnnn 94

oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Se agrega Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.37 g, 0.32 mmol) a una solución de 5'-bromospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1H)-ona (760 mg, 3.19 mmol) en THF seco (25 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Acido (5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)borónico (1.2 g, 8.0 mmol) y 5.5g(40mmol) de carbonato de potasio (5.5 g, 40 mmol) en agua (18 mL) se agrega y la mezcla se agita a 80°C durante la noche. Después se enfría a temperatura ambiente, la reacción cruda se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄ anhidro) y se evapora. El producto crudo se purifica sobre sílice utilizando un gradiente en forma de etapas de 1% a 6% metanol: cloruro de metileno seguido por HPLC preparatorio de fase reversa para recuperar 130 mg(15%) de 1-metil-5-(2'-oxo-1,2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo. pf 226-229°C. HPLC analítico: tiempo de retención = 8.3 min, pureza = 100 % a 210-300 nm, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, soporte 4 min, columna Xterra RP18, 3.5 µ, 150 x 4.6 mm.

EJEMPLO 9: 5-[(3R)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo y 5-[(3S)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A. 3-etil-3-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

3-Metiloxindol (1.5 g, 10.2 mmol) y cloruro de litio (1.26 g, 30 mmol) se disuelven en THF (100 mL). La solución se enfría luego a -78°C y se agrega n-butilitio (4.2 mL, 2.5 M en

00005

95

hexanos, 10.5 mmol) lentamente durante un periodo de 15 minutos. Se agrega yoduro de etilo (4.16 mL, 50 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 sobre sulfato de magnesio, y se concentra in vacuo. Cromatografía flash (SiO₂, Hexano/etilacetato 9/1 luego 8/2) da 3-etil-3-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0.750g, 25%): HRMS [M+H]⁺ 176.1076

B. 5-bromo-3-etil-3-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

3-Etil-3-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0.70g, 4 mmol) se disuelve en DCM (40mL) y ácido acético (1 mL) a temperatura ambiente. Se agrega bromo (0.21 mL, 4.1 mmol) y se le permite a la solución agitarse durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en solución de tiosulfato de sodio, se extrae con dietil éter, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora y el producto crudo triturado con hexano/etilacetato 5% para dar 5-bromo-3-etil-3-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0.600, 60%): HRMS [M-H]⁻ 254.0185

C. 5-[(3S)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo y 5-[(3R)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

1-metil 1-H pirrol-2-carbonitrilo (0.3 mL, 3 mmol) y triisopropilborato (0.69 mL, 3 mmol) se disuelve en THF (12 mL) en temperatura de baño de hielo. Se agrega 2M LDA (1.5 mL, 3 mmol) lentamente durante un periodo de 10 minutos. Después de 1

. 0000g 96

hora la mezcla se le permite calentarse a temperatura ambiente.

En un frasco separado, 5-bromo-3-etil-3-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (.253g, 1 mmol) y

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) 0.100g se disuelve en THF (5 mL) y se agita 15 minutos. La solución de pirrol triisopropil borato se transfiere (por vía de pipeta) a esta solución, seguido por carbonato de potasio (.414g, 3 mmol) y agua (3 mL). La mezcla se refluje durante 3 horas. La mezcla luego se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La columna flash SiO₂ con 4/1 luego 3/2 Hexano/THF dio el producto racémico que se separa por hplc quirál: Quiralpak OD-H, 20 mm x 250 mm; fase móvil 85/15-5/95 (amortiguador de formato amonio. pH = 3.5/acetonitrilo+MeOH) durante 10 min, soporte 4 min. da 0.062g y 0.061g respectivamente. HRMS [M+H]⁺ = 280.1450

El primer compuesto de elusión, tiempo de retención = 3.8 min. Fue arbitrariamente asignado como el R-enantiómero. El segundo compuesto de elusión, tiempo de retención = 4.38 min. se asigno arbitrariamente como el S-enantiómero.

EJEMPLO 10: 1-metil-5-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Una solución de 5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.50 g, 1.88 mmol) en THF seco (5 ml) se trata con terc-butóxido de potasio (1 M in THF, 2.25 ml, 2.25 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se agrega yodo metano (0.155 ml, 2.5 mmol) y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla de

nnn 97

reacción se particiona entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lava con solución salina, se seca (MgSO_4) y se evapora. El residuo se recristaliza de THF/hexano para producir el compuesto del título (0.37 g, 1.24 mmol, 66%) como un sólido blanco.

HRMS, HPLC analítico: tiempo de retención 9.4 min, 210-370nm, la columna RP18 Xterra, 3.5 μ , 150 x 4.6 macromolécula 40 C 85/15-5/95 (Amortiguador de Formato de Amonio pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, soporte 4 min 1.2 mL/min inyección 5 μ L.

EJEMPLO 11: FARMACOLOGÍA

Tres tipos de ensayos se ilustran aquí para uso en la evaluación de la actividad de los compuestos de la invención.

A. Efectos de las progestinas y las antiprogestinas en la actividad de la fosfatasa alcalina en células T47D (ensayo de fosfatasa alcalina T47D)

Las moléculas de la presente invención se anticipan por ser activas en el modo antagonista en el Ensayo de fosfatasa alcalina T47D en concentraciones de 3 μ M o menores.

1. Reactivos:

Medio de cultivo: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL) complementado con 5% (v/v) de suero bovino fetal dividido con carbón (no inactivado con calor), 100 U/mL de penicilina, 100 μ g/mL de estreptomicina y 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

~~nnnns~~ 98

El amortiguador de ensayo de fosfatasa alcalina:

I. 0.1M Tris-HCl, pH 9.8, que contiene 0.2% Triton X-100, 0.1M Tris-HCl, pH 9.8, que contiene 4 mM p- nitrofenil fosfato (Sigma).

2. Cultivo Celular y Tratamiento

Se descongelan células T47D congeladas en un baño de agua a 37°C y se diluyen a 280000 células/mL en medio de cultivo. A cada poso en un placa de 96 posos (Falcon, Becton Dickinson Labware), 180 µl de suspensión celular diluida se agrega. 20 mL de referencia o compuestos de ensayo se diluyen en el medio de cultivo que se agrega luego a cada poso. Cuando se ensaya para actividad antagonista de progestina, las antiprogestinas de referencia o compuestos de ensayo se agregan en la presencia de 1 nM de progesterona. Las células se incuban 37°C en una atmósfera humidificada de 5% CO₂ durante 24 horas. Para selección de alto rendimiento, una concentración de cada compuesto se ensayará en 0.3 µg/mL. Basado en el peso molecular promedio de 300 g/mol para los compuestos en la librería, la concentración es de aproximadamente 1 µM. Posteriormente, los compuestos activos se ensayarán en ensayos de respuesta de dosis para determinar el EC₅₀ y el IC₅₀.

3. Ensayo de Enzima de Fosfatasa Alcalina:

Al final del tratamiento, el medio se remueve de la placa. Cincuenta µl de amortiguador de ensayo I se agrega a

cada pozo. Las placas se agitan en un agitador de placa de título durante 15 min. Luego 150 μ l de amortiguador de ensayo II se agrega a cada pozo. Las mediciones de densidad óptica se toman en intervalos de 5 min durante 30 min. En una longitud de onda un ensayo de 405 nM.

4. *Análisis de datos de repuesta de dosis.*

Para compuestos de ensayo y referencia, se genera una curva de respuesta de dosis para dosis versus el índice de reacción de enzima (pendiente). Los datos transformados por raíz cuadrada se utilizan para análisis de variancia y ajuste de curva de respuesta de dosis no lineal para ambos modos agonista y antagonista. Se utiliza la ponderación Huber para pesar los efectos de las observaciones. Los valores EC_{50} o IC_{50} se calculan de valores transformados. Se utiliza software JMP (SAS Institute, Inc.) para análisis de una vía de varianza y análisis de respuesta de dosis no lineal 4 en ambos estudios de respuesta de dosis y dosis única.

5. *Compuestos de Referencia:*

La progesterona y trimegestona son progestinas de referencia y el RU486 es la referencia de antiprogestina. Todos los compuestos de referencia corren en curvas de respuesta de dosis completa y se calculan los valores EC_{50} e IC_{50} .

6. *Estudio Comparativo*

Por ejemplo, de la Patente US No. 6,562,857 B2, el 5-(espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2'-oxo-5'-il)-1H-pirrol-1-metil-2-carbonitrilo es un agonista receptor de progesterona con un $EC_{50} = 2.8$ nM en el ensayo de fosfatasa alcalina de célula T47D. En contraste el 1-metil-5-(2'-oxo-1'-2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo es antagonista del receptor de progesterona en este mismo ensayo con un $IC_{50} = 30$ nM.

7. Resultados

Ensayo de fosfatasa alcalina en células T47D

Nombre Químico	IC_{50} (nM)
5-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	27.2
5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	10
5-(1,2-Dihidro-2-oxospiro[ciclopentano-1,3-[3H]indol]-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	60
1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-Carbonitrilo	30
5-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-pirrol-2-carbonitrilo	72.8
1-metil-5-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	13.3
1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	1
5-(3,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	3.3
1-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	20.4
5-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	5.7
1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-Carbonitrilo	8.1
5-((3S)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	7.4

n^o 101

101

5-[(3R)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	3.2
5-[(3R)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	6.1
5-[(3S)-3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	13.1
terc-butil éster de ácido 2-Cian-5-(1,2-dihidro-2-oxoespiro[ciclopentano-1,3-[3H]indol]-5-il)-1-pirrol-1-carboxílico	300

B. Actividad progestacional y antiprogestacional en ratas ovariectomizadas maduras (Ensayo de deciduización en ratas)

Este ensayo se utiliza para evaluar el efecto de las progestinas y antiprogestinas en la deciduización uterina de rata y comparar las potencias relativas de varios compuestos de ensayo.

1. Métodos y Reactivos

Se disuelven compuestos de ensayo en 100% de etanol y se mezclan con aceite de maíz (vehículo). Las soluciones madre de los compuestos de ensayo en aceite (Mazola™) se preparan luego al calentar (~80°C) la mezcla para evaporar el etanol. Los compuestos de ensayo se diluyen posteriormente con 100% de aceite de maíz o 10% de etanol en aceite de maíz antes del tratamiento de animales. No se encuentra diferencia en la respuesta decidual cuando se comparan estos dos vehículos.

2. Animales

. N 00102 102

Ratas Sprague-Dawley hembras maduras ovariectomizadas (~60-días de edad y 230g) se obtienen de Taconic (Taconic Farms, NY) luego se realiza cirugía. La ovariectomía se desarrolla al menos 10 días antes de tratamiento para reducir los esteroides sexuales circulantes. Los animales se alojan bajo un ciclo de 12 hr luz/oscuridad y se les da concentrado para rata estándar y agua *ad libitum*.

3. Tratamiento

Las ratas se pesan y se asignan aleatoriamente a grupos de 4 o 5 antes de tratamiento. Los compuestos de ensayo en 0.2 mL de vehículo se administran por inyección subcutánea en la nuca o mediante alimentación forzada utilizando 0.5 ml. El animal se trata una vez diariamente durante siete días. Para ensayar antiprogestinas, se les da a los animales los compuestos de ensayo y una dosis EC_{50} de progesterona (5.6 mg/kg) durante el período de tratamiento completo. Un grupo de animales que reciben la dosis EC_{50} de progesterona solo sirve como un control positivo.

4. Dosificación

Se preparan dosis basados en la media del peso corporal del grupo mg/kg. En todos los estudios, se incluye un grupo de control que recibe el vehículo. La determinación de las curvas de respuestas de dosis se lleva a cabo utilizando dosis con incrementos log medios (por ejemplo 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg).

5. Inducción Decidual

Aproximadamente 24 horas después de la tercera inyección, se induce la decidualización en una de las trompas uterinas de las ratas anestesiadas al raspar el epitelio luminal antimesometrial con una aguja roma 21 G. La trompa contralateral no se raspa y sirve con un control no estimulado. Aproximadamente 24 horas luego del tratamiento final, se sacrifican las ratas mediante asfixia de CO y se mide peso corporal. Se remueve el útero y se recorta la grasa. Las trompas decidualizadas (trompa D) y control (trompa C) se pesan en forma separada.

6. Análisis de Resultados

En el modo agonista, el incremento en peso de la trompa uterina decidualizada se calcula por la trompa D/trompa C y la transformación logarítmica se utiliza para maximizar la normalidad y homogeneidad de la varianza. El estimador M de Huber se utiliza para ponderar las observaciones periféricas transformadas para ambos ajustes de curva de respuesta de dosis y análisis de una vía de varianza (ANOVA). El EC_{50} se calcula del valor transformado. En el modo antagonista, una transformación de raíz cuadrada en las respuestas brutas (trompa D/trompa C) se recomienda al utilizar la transformación Box-Cox probable máxima. La ponderación Huber se utiliza para ponderar las observaciones transformadas periféricas para ajuste de curva de respuesta y ANOVA de una vía. El IC_{50} se calcula de los valores

retransformados. Se utiliza software JMP (SAS Institute, Inc.) para ANOVA de una vía y análisis de respuesta de dosis no lineal.

7. *Compuestos de Referencia*

Todos los compuestos de referencia de progestina y antiprogestina se corren en curvas de respuesta de dosis-completa y el EC_{50} o IC_{50} para respuesta decidual se calcula.

8. *Resultados*

5-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo es un antagonista PR en el ensayo de fosfatasa alacalina ($IC_{50}=10$ nM) y es muy potente en el ensayo decidual de rata ($ED_{50}=0.2$ mg/k po)

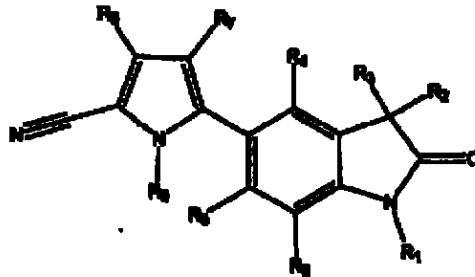
9. *Análisis de Resultados*

Todas las patentes, publicaciones de patente, y otras publicaciones listadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia. Mientras que la invención se ha descrito con referencia a una modalidad particular preferida, se apreciará que se pueden hacer modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Tales modificaciones se pretende caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

nn145 105

1. Una composición que comprende un antagonista receptor de progesterona comprende una composición de fórmula I:



en donde,

R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo C₃-C₆, o alquinilo C₃-C₆;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o R₂ y R₃ se toman juntos para formar un anillo y juntos contienen -CH₂-(CH₂)_n-CH₂- en donde n es 0, 1, o 2;

R₄ es hidrógeno;

R₅ es hidrógeno;

R₆ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno o alquilo;

R₈ es hidrógeno;

R₉ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o COOR^A;

R^A es alquilo o alquilo sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde,

R₁ es hidrógeno o alquilo;

~~nn105~~

106

R₂ y R₃ se toman juntos para formar un anillo y juntos contienen -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-
n es 1 o 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ y R₃ son alquilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R₂ o R₃ son etilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R₂ o R₃ son metilo.
6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₉ es alquilo C₁-C₄.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R₉ es metilo.
8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de:
1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[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;
1-metil-5-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo;
1-metil-5-(1,3,3-

~~nn107~~

107

trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)1H-pirrol-2-carbonitrilo.

9. Las composiciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₉ es COOR^A y R^A es terc-butilo.
10. Las composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición comprende una dosis baja de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de: 5-(3,3-dimetil-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; 5-[(3R)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; y 5-[(3S)-3-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 juntos comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable
12. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad

farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto induce la contracepción.

13. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto suministra una terapia de reemplazo hormonal.
14. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para ser administrado a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto trata la enfermedad neoplásica hormonal.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad neoplásica dependiente de hormonas se selecciona del grupo que consiste de: fibroides miometriales uterinos, endometriosis, hipertrofia prostática benigna; y carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, pituitaria, y meningioma.
16. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para ser administrado

nn109 109

a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto sincroniza el estro.

17. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto trata la dismenorrea.

18. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto trata el sangrado uterino disfuncional

19. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto induce la amenorrea.

20. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto trata

nn110 110

síntomas del síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual.

21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento utilizado para la contracepción en una hembra en periodo fértil, en donde dicho medicamento se administra sobre un periodo de 28 días consecutivos, dicho medicamento comprende:

- (a) una primera fase de 14 a 24 unidades de dosificación diarias de un agente progestacional igual en la actividad progestacional a cerca de 35 a cerca 100 µg levonorgestrel; y
- (b) una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diarias, en una dosificación diaria de cerca de 2 a 50 mg, de un compuesto de antiprogestina de acuerdo con la reivindicación 1.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde una tercera parte de unidades de dosificación diaria de un placebo oral o farmacéuticamente aceptable para los días restantes de los 28 días consecutivos en el cual no se administra ninguna antiprogestina, progestina o estrógeno.

23. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 21 o 22, en donde el agente progestacional es tanaproget.

nn44 (11)

24. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 21 a 23, en donde una primera fase comprende adicionalmente co-administrar un estrógeno en una dosificación diaria de 10 a 35 µg.
25. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en donde la segunda fase comprende adicionalmente co-administrar un estrógeno en una dosificación diaria de 10 a 35 µg.
26. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 24 a 25, en donde el estrógeno es etinil estradiol.
27. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 21 a 26, en donde la primera fase comprende 18 a 24 días.
28. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 21 a 27, en donde la primera fase comprende 21 días.
29. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 21 a 28, en donde la segunda fase comprende 3 días.
30. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, en donde la tercera fase comprende 4 días.
31. Un kit farmacéuticamente útil adaptado para la administración oral diaria que comprende:

- no 112
112
- (a) una primera fase de entre 14 a 21 unidades de dosificación diarias de un agente progestacional igual en la actividad progestacional a cerca de 35 hasta 150 µg levonorgestrel;
- (b) una segunda fase de entre 1 a 11 unidades de dosificación diarias, de un compuesto de antiprogestina de la reivindicación 1, cada unidad de dosificación diaria contiene dicho compuesto de antiprogestina en una dosificación diaria entre cerca de 2 a 50 mg, y
- (c) uno o más paquetes de dichas unidades de dosificación diarias.

32. El kit farmacéuticamente útil de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende adicionalmente unidades de dosificación diaria de un placebo farmacéuticamente aceptable, en donde las unidades de dosis diarias totales de dicho kit es 28.

33. Un método de contracepción en un mamífero, en donde una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 se administra a una hembra en periodo fértil.

no 149 113

MODULADORES DE RECEPTOR DE PROGESTERONA QUE COMPRENDEN**DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL Y SUS USOS****Resumen**

Se suministran aquí los derivados de pirrol-oxindol útiles como antagonistas de receptor de progesterona. Se describen las composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados, igual que el uso de ellas en la contracepción y las condiciones relacionadas con hormonas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. **PCT/US2005/023782**
114A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/404 C07D403/04 A61P5/24

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/66581 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; COLLI) 9 November 2000 (2000-11-09) claim 1	1-33
X	WO 00/66556 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; FENSO) 9 November 2000 (2000-11-09) claim 1	1-33
X	"Novel pyrrole-containing progesterone receptor modulators" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 2185-2189, XPO02347318 table 5	1-33

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document, but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2005

Date of mailing of the international search report

17/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/023782
00115

115

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 33 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. **116**
PCT/US2005/023782

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066581	A	09-11-2000	CA 2372560 A1 09-11-2000 US 2002068735 A1 06-06-2002 US 6407101 B1 18-06-2002
WO 0066556	A	09-11-2000	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

117
00117

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

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)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2005/023782	International filing date (day/month/year) 06.07.2005	Priority date (day/month/year) 09.08.2004	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/04, C07D403/04, A61P5/24			
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 56.1bis(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 0-80268 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bérillon, L Telephone No. +49 89 2399-7078
--	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

nn118
International application No.
PCT/US2005/023782

118

Box No. I 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:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

nn119 119
International application No.
PCT/US2005/023782

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. 33

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 33 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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/023782

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-33
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-33
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and
Industrial applicability**

Claim 33 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 this claim (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 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: WO 00/66581

D2: WO 00/66556

D3: BIOORG. AND MED. CHEM. LETT., 2004, vol. 14, p. 2185-89

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds overlap with D1 and D2 (see D1, claim 1, formula 1 and D2, claim 1, formula 1). In addition D1-D3 disclose specific compounds which fall within the claimed scope (see examples of D1 and D2 and compound 38 of D3). D1-D3 are therefore prejudicial to the novelty of the present application.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The technical problem underlying the present application is regarded as the provision of progesterone receptor (PR) antagonists. Both D1 and D2 disclose compounds which overlap with the present compounds. D1 relates to PR agonists whereas D2 relates to PR antagonists. It appears indeed that the substitution

pattern of the pyrrole ring has an influence as to whether the compounds behave as PR agonists or antagonists. It is apparent from D3, table 5 that a cyano group in position 5 of the pyrrole ring leads to PR agonists whereas a nitro group leads to PR antagonists. Hence, part of the present compounds -delimited from the prior art- which have a cyano group in position 5 of the pyrrole ring and which unexpectedly behave as PR antagonists could be regarded as inventive solutions to the posed technical problem. However, the claims should be restricted to those compounds which are PR antagonists which is clearly not the case at present (agonists disclosed in D3 e.g. compounds 37 and 38 or in D1 fall within the claimed scope).

4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claim 33 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

123
no 123

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

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

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 09 September 2005 (09.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference AM-10174PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/023782	International filing date (day/month/year) 06 July 2005 (06.07.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 09 August 2004 (09.08.2004)
Applicant WYETH et al	

1. By means 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 Office, 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
09 August 2004 (09.08.2004)	80/599,600	US	29 August 2005 (29.08.2005)

22

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Alicia OLAIZ Facsimile No. (41-22) 338.71.30 Telephone No. +41 22 338 9288
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

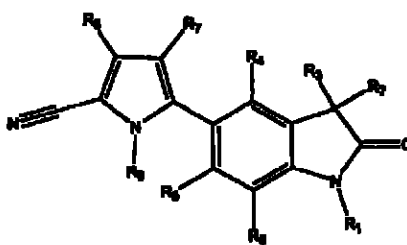
Form PCT/IB/304 (January 2004)

CKR5X7AH

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		00124
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. 32) Fecha (33) País 60/599,900 09/08/2004 US		(51) Int Cl: A61K 31/404, C07D 403/04, A61P 5/24 (71) Solicitante(s) WYETH (72) Inventor(es) FENSOME, Andrew; McCOMAS Casey, Cameron; Y OTROS (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ		
(85) Fecha límite Inicio fase nacional: 09/03/07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/07/2005 No. de solicitud PCT/US2005/023782		(87) Publicación Internacional Fecha: 02/03/2006 N° publicación: WO/2006/023107		
(54) Título: MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA QUE COMPRENDEN DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL Y USO DE ESTOS				

Reivindicación(es):

1. Una composición que comprende un antagonista receptor de progesterona comprende una composición de fórmula I:



en donde,

R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo C₃-C₆, o alquinilo C₃-C₆;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o 2 y R₃ se toman juntos para formar un anillo y juntos contienen -CH₂-(CH₂)_n-CH₂- en donde n es 0, 1, o 2;

R₄ es hidrógeno;

R₅ es hidrógeno;

R₆ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno o alquilo;

R₈ es hidrógeno;

R₉ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o COOR^A;

R^A es alquilo o alquilo sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Rad: 07-011961- -00000-0000

Feb. 2007-02-07 16:43:49 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tcz. 11 PATENTEYB

Ex: 378 FASENACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folger 126

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD [1

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA [1

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL · [1]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [1

INCOMPLETA [1]

ESQUÈMA DE TRAZADO [1]

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación 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 gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA [1

INCOMPLETA [1

Firma Responsabile

07 FEB. 2007

Fecha

Carrera 13, No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: .350 52 20

E-mail: info@slc.gov.co

www.s/c.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

126

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

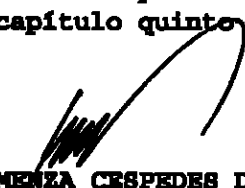
REFERENCIA	Radicación No.	7 11961
	Solicitud internacional	PCT/US2005/023782
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	... 356, 4647

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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 ABR. 2007
adpall