

AL



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-13048

54. TITULO: "MODULADORES DE RECEPTOR DE PROGESTERONA
QUE COMPRENDE DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL Y SUS USOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 31/404 // A61P5/24.

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

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

22. BOGOTA, D.C., 9 de Febrero de 2007

(SS)

PETITORIO

00001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-013048-00000-0000
Tel: 200-4840150/151/152 Dep. 200 NULCREACIONES
181 11 PATENTE
Eje: 3/8 FASE NACIONAL
A2-411 PRESENTACION Form: 100

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Nueva Jersey 07940 Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

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.10-82 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 378 2211

E-Mail: office.bogota@bakemet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

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; WROBEL, Jay Edward y GRUBB, Gary Sondermann

Dirección: 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 19488 Estados Unidos de América; 15 Rosetree Lane, Lawrenceville, NJ 08648 Estados Unidos de América y 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073 Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Inglesa, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense y Estadounidense

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/023785

Fecha 06-JUL-2005

⑥

Publicación Internacional No. WO/2006/023109

Fecha 02-MAR-2006

⑧

Título (54)
SÚS USOS

MODULADORES DE RECEPTOR DE PROGESTERONA QUE COMPRENDEN DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL Y

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/404; C07D 403/04; A61P 5/24

⑧

Prioridad

iv

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

09/08/2004

15/04/2005

(31) Número de Solicitud

80/800,031

80/871,884

⑨

Comprobante de pago No. 07-2489

Fecha ENE-12-2007

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

10

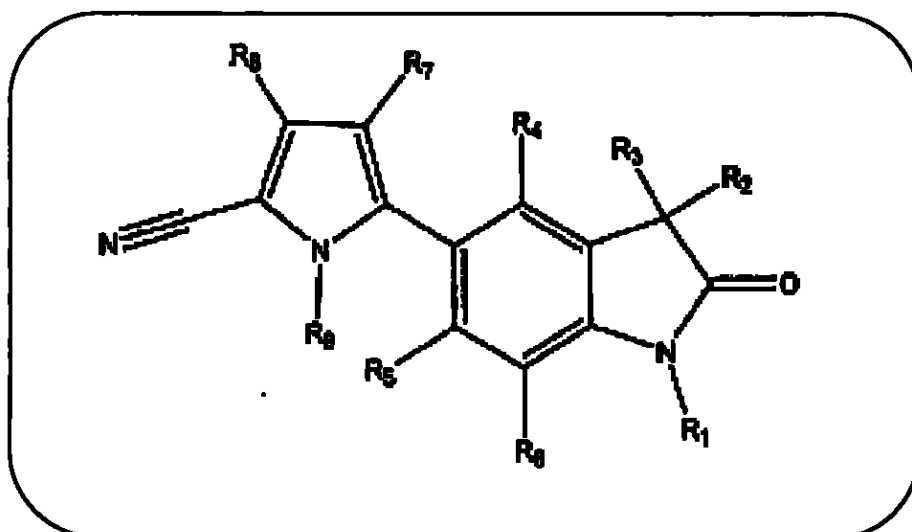
ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, al 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 acredita 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 internacional, opinión escrita, notificación de documento de prioridad y notificación de adición de inventor.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de usaquén T.P. 20.281

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

77 001

00033

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 2,489
FECHA : ENERO 12 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RUC: 07-013048-00000-0000
PSE: 2007-01-01 10:20:01 LUG. 2000 NUEVOCAJONES
TEL 11 PATENTE
LUG: 3/0 FASE NACIONAL
ACI 411 PRESENTACION FORM: 100

CONSIGNACION

SITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ORLANDO LINARES	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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 291206 de un documento escrito en inglés efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Poder otorgado por WYETH

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por MICHELLE L MC GOWAN
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. Lleva el sello de MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO

Certificado

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 25 de octubre de 2006
7. Por Bradley Abelow, Tesorero de Nueva Jersey
8. N° A274380
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Bradley Abelow

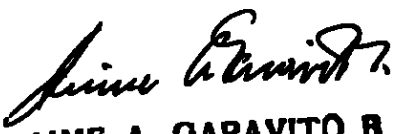
Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Por 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Texto en inglés y en español mediante el cual, WYETH, domiciliada en Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América, por el presente otorga poder a **ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA** de la firma Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Avenida 82 N° 10-82, piso 6, Bogotá, Colombia y ratifica todo lo actuado en derecho hasta el momento.

Solicitud de Patente para "MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA LOS CUALES COMPRENDEN DERIVADOS DE PIRROL-XINDOL Y USOS DE LOS MISMOS".

Dado y firmado el 13 de octubre de 2006

WYETH
(Firmado)
William H. Calnan, Subsecretario


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

ESTADO DE NUEVA JERSEY)
CONDADO DE MORRIS) **DECLARACIÓN JURAMENTADA**

El día 13 de octubre de 2006, compareció ante mí personalmente William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth, a quien conozco como la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció en mi presencia haberlo firmado.

(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey, No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 09 de febrero de 2011")

(Aparece sello realzado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey")

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 # 66604

APOSTILLE

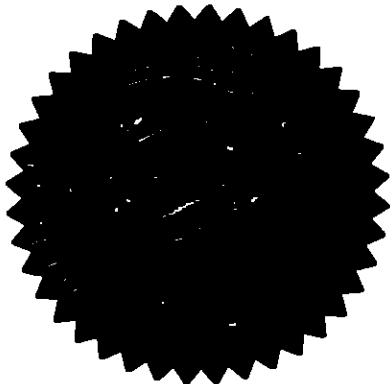
00006

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF OCTOBER 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A274380
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 8th Floor
Bogotá, Colombia

NT: 880.088.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 378 2211
www.bakernet.com

00007

POWER OF ATTORNEY**PODER DE ABOGADO**

The undersigned.

La abajo firmada,

WYETH

WYETH

with offices at

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declares that it hereby grants to

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2005/023795 and entitled "PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS COMPRISING PYRROLE-OXINDOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF" and to obtain patent protection therefor, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, and administrative processes relating to those rights.

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, para tan largo como ellos se quedan miembros de dijo el bufete de abogados, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/023109 y titulada "PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS COMPRISING PYRROLE-OXINDOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF", y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de trasposos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Done and subscribed in

Dado y firmado en

On the **13th** day of **October** of 2006

A los días del mes de de 2006

WYETH


William H. Calnan, Assistant Secretary

Firma de la persona que firma el Poder

nccnuz

STATE OF NEW JERSEY)
)
COUNTY OF MORRIS)

SS:

On this 13th day of October 2006, before me personally appeared William H. Calnan, Assistant Secretary of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

[TRADUCCIÓN OFICIAL No. 010207 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-101791L1USA"]

[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 A. 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
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 MISMS**

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.
60/600031 presentada el 09 de agosto de 2004.

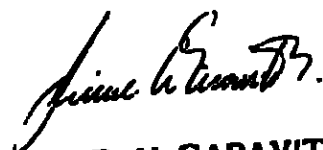
[marcar si también se está(n) cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

☒ y cualquier equivalente legal de la(s) misma(s) en un país extranjero,

☐ Yo/nosotros los CEDENTES que abajo firmamos, por medio del

la fecha de presentación y el número de la mencionada solicitud de los Estados Unidos cuando se conozcan, deberán suministrarse arriba, 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
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Bos 034 de Enero 11 de 1983
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 a 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.


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

00012

(Firma ilegible)
ANDREW FENSOME

Agosto 12, 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
)
Condado de Montgomery) Declaración juramentada

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)
)
Condado de Montgomery) Declaración juramentada

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 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

00013

(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)	Agosto 17, 2004
EDWARD GEORGE MELENSKI	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)	Agosto 12, 2004
MICHAEL ANTHONY MARELLA	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
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
En 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

00014

(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.")

(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)
700110701A

Septiembre 08, 2004

Sistema de Traspasos de Patentes y
Marcas ("Patent and Trademark Assignment
System - PTAS")

Howson and Howson
Cathy A. Kodroff
Spring House Corporate Center

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

00015

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: 015090/0127
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: McComas, 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
Madison, New Jersey 07940

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Boa 034 de Enero 11 de 1982
MINISTERIO DE JUSTICIA

00016

Número de serie: 60600031

Fecha de presentación:

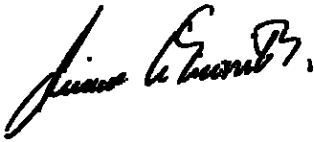
Número de patente:

Fecha de expedición:

Título:

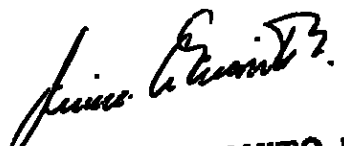
Sharon Latimer, Examinador
División de Traspasos
Oficina de Registros Públicos

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 # 68921



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

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 Melenski
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, Lawrenceville, NJ 08648
Citizenship: US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 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: 11118

**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. 60/600031 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.

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

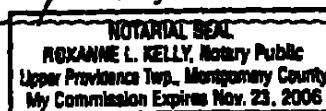
79

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery }

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.

Roxanne L. Kelly
Notary Public



Casey Cameron McComas
Casey Cameron McComas

August 12, 2004
Date

00000

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

00021

Michael Anthony Marella
Michael Anthony Marella

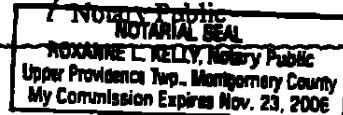
August 12, 2004
Date

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.

Roxanne L. Kelly



Jay Edward Wrobel
Jay Edward Wrobel

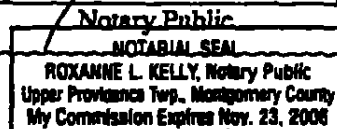
August 12, 2004
Date

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.

Roxanne L. Kelly





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

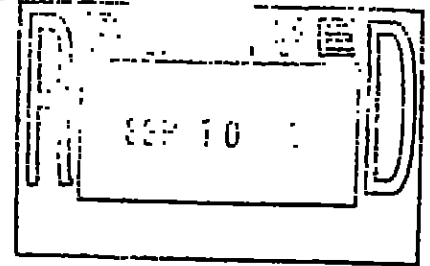
00022

SEPTEMBER 08, 2004

PTAS

700110701A

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: 015090/0127
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

nnn23

ASSIGNEE:

WYETH
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER: 60600031
PATENT NUMBER:
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

SHARON LATIMER, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

[TRADUCCIÓN OFICIAL No. 281206 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-101791 L2 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 A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

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

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

00025

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.
TRANSMISOR E INTERPRETE OFICIAL
No. 034 de Enero 11 de 1983
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.

(Firma ilegible)
ANDREW FENSOME


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

Junio 06, 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
)
 Condado de Montgomery) Declaración juramentada

El 06 de junio de 2005, 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) JUDITH A. JOHNSTON, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Judith A. Johnston. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006.")

(Firma ilegible)
 CASEY CAMERON MCCOMAS

Junio 06, 2005
 Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
)
 Condado de Montgomery) Declaración juramentada

James A. Garavito B.
 JAMES A. GARAVITO B.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Del 034 de Enero 11 de 11
 MINISTERIO DE JUSTICIA

El 06 de junio de 2005, 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) JUDITH A. JOHNSTON, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Judith A. Johnston. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006.")

(Firma ilegible)
 EDWARD GEORGE MELENSKI

Junio 06, 2005
 Fecha

RECONOCIMIENTO

00028

Estado de Pensilvania)
)
 Condado de Montgomery) Declaración juramentada

El 06 de junio de 2005, 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) JUDITH A. JOHNSTON, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Judith A. Johnston. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006.")

(Firma ilegible)
 MICHAEL ANTHONY MARELLA

Junio 06, 2005
 Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
)
 Condado de Montgomery) Declaración juramentada

Firma A. Garavito
 AIME A. GARAVITO F.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 No 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

El 06 de junio de 2005, 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.

(Firmado) JUDITH A. JOHNSTON, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Judith A. Johnston. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006.")

(Firma ilegible)
 JAY EDWARD WROBEL

Junio 06, 2005
 Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pensilvania)
)
 Condado de Montgomery) Declaración juramentada

El 06 de junio de 2005, 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) JUDITH A. JOHNSTON, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Judith A. Johnston. Notario Público. Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 12 de septiembre de 2006.")

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 # 66610



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

00000

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 Melenski
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, Lawrenceville, NJ 08648
Citizenship: US
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

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

PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS COMPRISING PYRROLE-OXINDOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/671,684 filed on: April 15, 2005

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

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

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

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.

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.

A. Fensome
ANDREW FENSOME

6th June 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

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



Judith A. Johnston
Notary Public

Casey Cameron Mccomas
CASEY CAMERON MCCOMAS

6.6.05
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

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



Judith A. Johnston
Notary Public

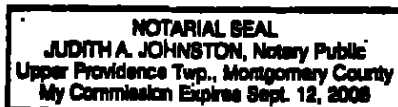
Edward George Melenski
EDWARD GEORGE MELENSKI

6.6.05
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery }
ss:

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



Judith A. Johnston
Notary Public

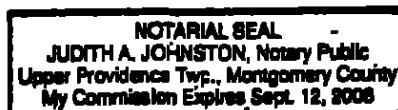
Michael Anthony Marella
MICHAEL ANTHONY MARELLA

6/2/05
Date

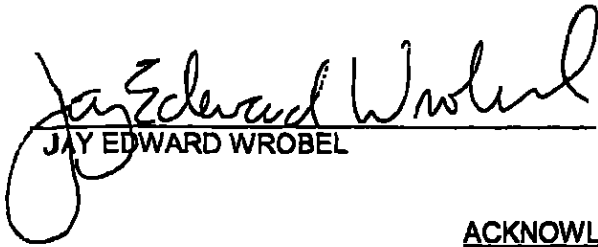
ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery }
ss:

On the 2nd day of JUNE 2005, MICHAEL ANTHONY MARELLA
personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of
his/her own free will and for the purposes set forth.



Judith A. Johnston
Notary Public

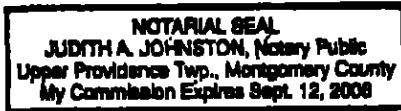

JAY EDWARD WROBEL

June 6, 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

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




Notary Public

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 Melenski
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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

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

(10) International Publication Number
WO 2006/023109 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/404, C07D 403/04, A61P 5/24

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

(21) International Application Number:

PCT/US2005/023795

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Date:

60/600,031

9 August 2004 (09.08.2004)

US

60/671,684

15 April 2005 (15.04.2005)

US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FENSOME, Andrew [GB/US]; 779 Trephanny 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). GRUBB, Gary, Sondermann [US/US]; 825 Briarwood Road, Newtown Square, PA 19073 (US).

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

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

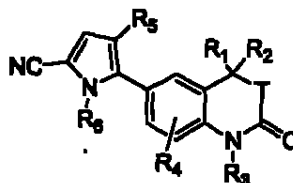
WO 2006/023109 A1

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 Patent No. 6,562,857 describes compounds that are PR agonists. The genus is characterized by compounds of the formula:



10

in which T is O, or absent; R₁ and R₂ are each, independently, hydrogen, alkyl, or substituted alkyl; or R₁ and R₂ are taken together to form a ring and together contain -CH₂(CH₂)_nCH₂-; n is 1 to 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.

15

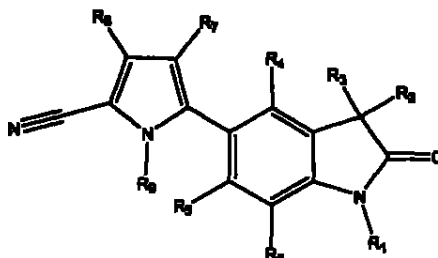
What are needed are novel PR modulators useful as contraceptives without the requirement for a progestin agonist or estrogen agonist.

SUMMARY OF THE INVENTION

20

In one aspect, the present invention provides PR modulators.

In another aspect, the present invention provides a compound of formula I, where R₁ to R₉ are defined below.



In another aspect, the present invention provides methods of preparing the compounds of the invention.

In a further aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention.

5 In still another aspect, the present invention provides uses of the compounds of the invention for hormone replacement therapy, for synchronizing estrus, and for treating contraception, hormone neoplastic disease, dysmenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, the symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder, cycle-related symptoms, and for inducing amenorrhea.

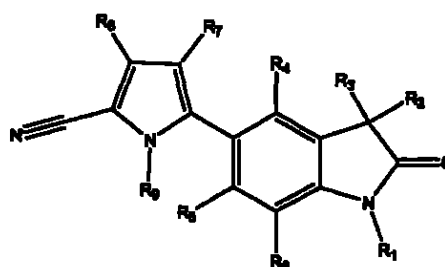
10 In yet a further aspect, the present invention provides kits containing the compounds of the invention.

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

15 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds prepared according to the invention are progesterone receptor (PR) antagonists, which have utility in a variety of applications. When utilized for contraception, the PR antagonist may be administered in a regimen without co-administration, i.e., in the absence of, a progestin agonist or estrogen agonist. Thus,
20 the present invention provides regimens free of the side effects of progestin agonists or estrogen agonists. Alternatively, the PR antagonist may be administered in a regimen with co-administration of agents such as progestin agonists or estrogen agonists.

The present invention provides compounds of formula I:



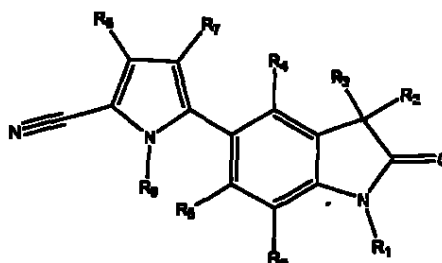
25

where, R₁ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, C₃ to C₆ alkenyl, substituted C₃ to C₆ alkenyl, C₃ to C₆ alkynyl, or substituted C₃ to C₆

nnn39

- alkenyl; 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 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ where n is 0 (i.e., a chemical bond), 1, 2, or 3; R_4 is hydrogen or halogen; R_5 is hydrogen; R_6 is hydrogen or halogen; R_7 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, or halogen; R_8 is hydrogen; R_9 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, or COOR^A ; and R^A is alkyl or substituted alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug, or a tautomer thereof.

The present invention also provides compounds of formula I:



- where, R_1 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, C_3 to C_6 alkenyl, or C_3 to C_6 alkynyl; R_2 and R_3 are 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 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ where n is 0 (i.e., a chemical bond), 1, 2, or 3; R_4 is hydrogen or halogen; R_5 is hydrogen; R_6 is hydrogen or halogen; R_7 is hydrogen, alkyl, or halogen; R_8 is hydrogen; R_9 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, or COOR^A ; and R^A is alkyl or substituted alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug, or a tautomer thereof.

- In one embodiment, R_1 is hydrogen or alkyl and R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ where n is 1 or 2. In another embodiment, R_2 or R_3 , or both, are C_1 to C_6 alkyl. For example, either R_2 or R_3 , or both, can be ethyl. In another example, R_2 or R_3 , or both, are methyl. In another embodiment, R_9 is a substituted or unsubstituted C_1 to C_6 alkyl. For example, R_9 can be methyl or ethyl. In another example, R_9 is C_1 to C_2 substituted with a phenyl. In still another embodiment, R_9 is COOR^A . In one example, R^A is tert-butyl.

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

Desirably, where R_1 and/or R_9 are substituted alkyl, the alkyl is substituted with a halogen, nitrile or benzene ring. In one embodiment, where R_1 is a cycloalkyl, it is C_3 to C_6 cycloalkyl.

It is desirable that at least one of R_4 and R_6 is halogen, and more desirably fluorine. Desirably, R_6 is halogen, and more desirably fluorine. R_1 is desirably hydrogen, C_1 to C_6 alkyl, C_3 to C_6 cycloalkyl, or C_3 to C_6 alkenyl, more desirably hydrogen, C_1 to C_4 alkyl, allyl, or cyclopentyl, even more desirably hydrogen or allyl, and most desirably hydrogen. R_2 and R_3 are desirably independently selected from hydrogen and C_1 to C_6 alkyl, more desirably selected from hydrogen and C_1 to C_4 alkyl, and most desirably independently selected from among hydrogen, methyl, and ethyl. Alternatively, R_2 and R_3 represent $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ where n is desirably 0, 1 or 2, and more desirably is 1 or 2. R_7 is desirably hydrogen, halogen or C_1 to C_6 alkyl; more desirably hydrogen or C_1 to C_4 alkyl, and most desirably hydrogen. R_9 is desirably C_1 to C_6 alkyl, more desirably C_1 to C_4 alkyl, and most desirably 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 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 desirably about 1 to about 6 carbon atoms (i.e., C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6).

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. Desirably, 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 "alkynyl" group is used herein to refer to both straight- and branched-chain alkyl groups having one or more carbon-carbon triple bond and having 3 to about 8 carbon atoms. Desirably, 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 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 including, without limitation, alkyl, alkenyl, and alkynyl groups. Desirably, the R groups have 1 to about 8 carbon atoms, and more desirably 1 to about 6 carbon atoms. 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 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, and arylthio, which groups can be optionally substituted. Desirably, 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, or wholly unsaturated. The heterocyclic ring has in its backbone carbon atoms and one or more heteroatoms including nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. Desirably, 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 polycyclic 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, tetrahydrofuranyl, 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 dithiolyl rings. Mixed heteroatom containing rings include, but are not limited to, oxathiolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, oxathiolyl, oxazinyl, oxathiazinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, oxepinyl, thiopinyl, and diazepinyl rings. Fused heteroatom-containing rings include, but are not limited to, benzofuranyl, thionaphthene, indolyl, benazazolyl, purindinyl, pyranopyrrolyl, isoindazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, anthranilyl, benzopyranyl, quinoliny, isoquinoliny, benzodiazonyl, naphthyridinyl, benzothienyl, 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, alkylloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, and arylthio, which groups can be optionally substituted. Desirably, 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 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.

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 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.

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.

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 from inorganic bases, desirably alkali metal salts, for example, sodium, lithium, or potassium, and organic bases, such as ammonium, mono-, di-, and trimethylammonium, mono-, di- and triethylammonium, mono-, di- and tripropylammonium (iso and normal), ethyldimethylammonium, benzyldimethylammonium, cyclohexylammonium, benzylammonium, dibenzylammonium, piperidinium, morpholinium, pyrrolidinium, piperazinium, 1-methylpiperidinium, 4-ethylmorpholinium, 1-isopropylpyrrolidinium, 1,4-dimethylpiperazinium, 1-n-butyl piperidinium, 2-methylpiperidinium, 1-ethyl-2-methylpiperidinium, mono-, di- and triethanolammonium, ethyl diethanolammonium, n-butylmonoethanolammonium, tris(hydroxymethyl)methylammonium, phenylmonoethanolammonium, and the like.

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*.

~~non-patent~~ 44

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 one embodiment, the prodrugs are esters. See, e.g., B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The

5 "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", *Medicinal Research Reviews*, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

As described herein, the compounds of formula I and/or salts, prodrugs or tautomers thereof, are delivered in regimens for contraception, therapeutic or prophylactic purposes, as described herein.

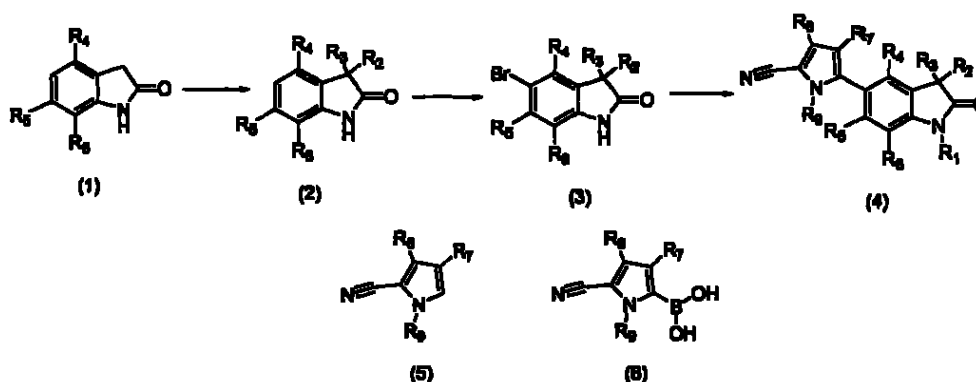
10 The compounds discussed herein also encompass "metabolites" which are unique products formed by processing the compounds of the invention by the cell or patient. Desirably, metabolites are formed *in vivo*.

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

15 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.

20

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 3,3-substituted oxindoles (2). The range of suitable bases includes alkyl lithium

25 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 are prepared using *n*-butyl lithium as the base in anhydrous THF in the presence of lithium chloride. The alkylating agent is normally an alkyl halide (e.g., bromide or iodide) but could also be a triflate, tosylate or mesylate. If one
5 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.

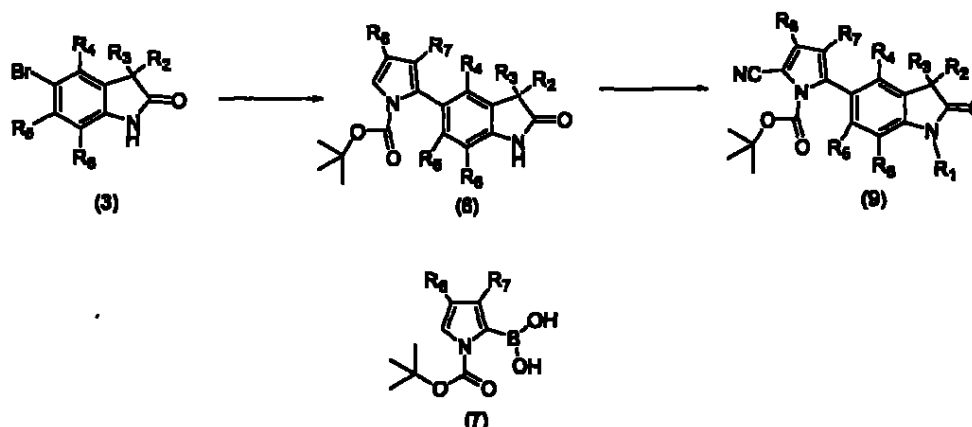
3,3-substituted oxindoles (2) are then brominated to give the bromide
10 compound (3). The bromination is conveniently carried out with bromine in a solvent such as methylene chloride or acetic acid, which may be buffered with an additive such as sodium acetate. The bromination may also be accomplished with *N*-bromosuccinimide or pyridinium bromide per bromide. The bromide compound (3) is then converted into compound (4) under the action of a palladium catalyst and a
15 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 normally tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) or another suitable source such as palladium dibenzylidene acetone in the presence of tributylphosphine (Fu, G. C. *et al.*
20 *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122, 4020, for alternate catalyst systems see also Hartwig, J. F. *et al. Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67, 5553). A base is also required in the reaction, the normal choices are sodium or potassium carbonate, cesium fluoride, potassium fluoride, potassium phosphate or a tertiary amine base such as triethylamine, but others are also available. The choice of solvents
25 includes THF, dimethoxyethane, 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.

When R_1 is to be a substituted alkyl group, then compound (4), when R_1 is H,
30 is treated with a suitable base (for example sodium hydride, potassium *tert*-butoxide or cesium carbonate) in a solvent such as THF or DMF, followed by treatment with

00006

the appropriate alkylating agent. The alkylating agent would normally be an alkyl halide, or an alkyl sulfonate (tosylate, mesylate or triflate for example).

Scheme 2



5

An alternative strategy may be used to prepare compound (4) when $R_3 =$ hydrogen. This strategy entails coupling bromide (3) 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), $R_3 = H$. See, scheme 2

Where the oxindole (1) is not commercially available, it may be prepared according to scheme 3. As an example, 2,6-difluoroaniline (10) is oxidized to give compound (11) under the action of an oxidant such as sodium perborate in acetic acid. Compound (11) is then converted into compound (12) by the addition of a dialkyl (normally dimethyl or diethyl) malonate in the presence of a base (sodium hydride or alkyl carbonate) in a suitable solvent, normally DMF. Compound (12) is then hydrolyzed and de-carboxylated to give compound (13) by treatment with strong aqueous acid (hydrochloric acid). Compound (13) is then reduced (hydrogen gas and a transition metal catalyst such as palladium on carbon or by a dissolving metal reduction such as tin, zinc or iron in hydrochloric or acetic acid). The product recovered is the oxindole (14). If the conditions are mild, an intermediate carboxylic

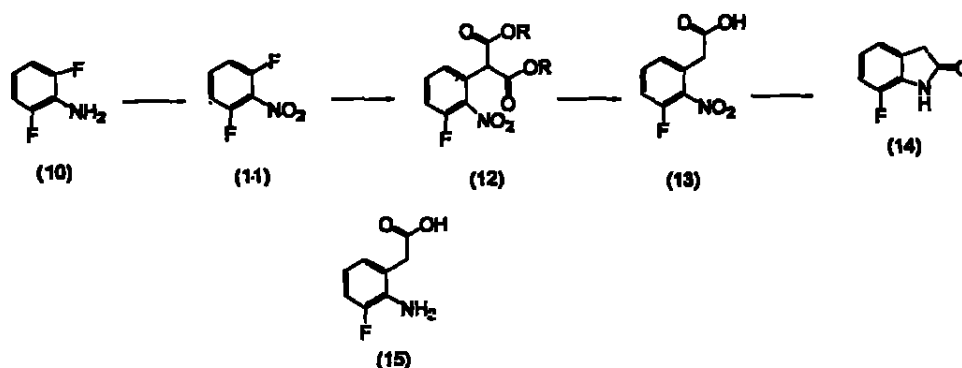
00007

acid (15) is sometimes isolated. In this case the ring may be closed under treatment with *para*-toluene sulfonic acid in boiling ethanol.

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

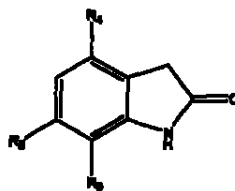
This procedure is also effective for other substitution patterns, given a correctly substituted starting material (10).

Scheme 3



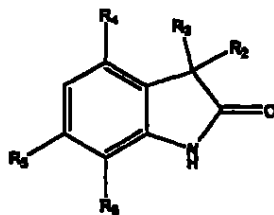
10

In one embodiment, the methods of the present invention are prepared by (a) alkylating an optionally substituted oxindole; (b) brominating the product of step (a); and (c) coupling the product of step (b) with a 2-cyanopyrrole. The optionally substituted oxindole is of the structure, where R_4 to R_6 are described above.

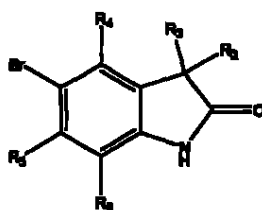


The product of step (a) is of the structure, where R_2 to R_6 are defined above.

00008

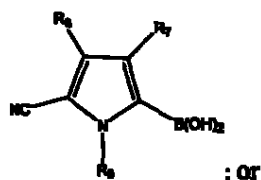


The product of step (b) is typically of the structure, where R_2 to R_6 are defined above:



5

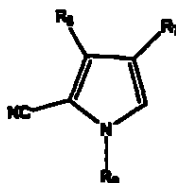
The cyanopyrrole utilized to prepare the 3,3-substituted oxindoles are of the structure, where R_7 to R_9 are defined above.



; Or

10

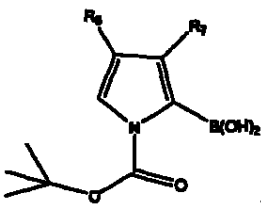
Alternatively, the cyanopyrrole is prepared by reacting lithium diisopropylamide, a tri-alkylborate, and a pyrrole of the following structure, where R_7 to R_9 are defined below.



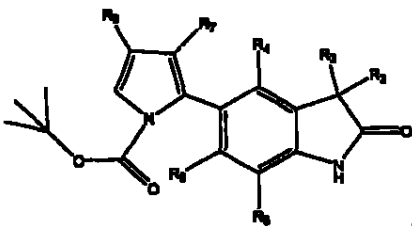
15

In another embodiment, one method for preparing a compound of the present invention includes (a) coupling a 5-bromo substituted oxindole and a pyrrole boronic acid containing a protecting group; (b) converting the product of step a) to the nitrile; and (c) removing said protecting group from the product of step b). The pyrrole boronic acid is optionally of the structure, where R_7 and R_8 are defined above.

00009

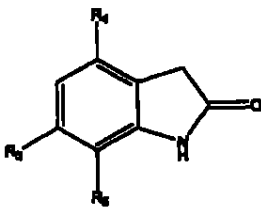


Further, the product of step (b) is of the structure, where R₂ to R₈ are defined below.



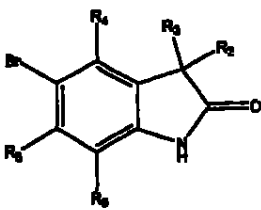
5

In a further embodiment, the present invention provides a method for preparing compound of the invention include (a) alkylating an optionally substituted oxindole of the structure, where R₄ to R₆ are defined above.



10

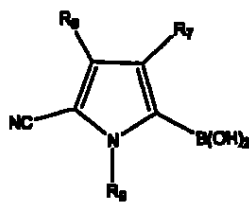
(b) brominating the product of step a) to form a compound of the structure, where R₂ to R₆ are defined above.



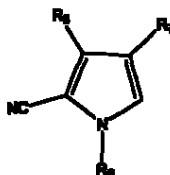
15

(c) coupling the product of step b) with a 2-cyanopyrrole of the structure, where R₇ to R₉ are defined above.

00000



Alternatively, the product of step b) is coupled with a 2-cyanopyrrole which is the product of the reaction of lithium diisopropylamide, a tri-alkylborate, and a pyrrole of the following structure, where R_7 to R_9 are defined above.



5

This invention includes pharmaceutical compositions comprising one or more 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, 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, meningioma and other hormone-dependent tumors; dysmenorrhea; dysfunctional uterine bleeding; and symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder, cycle-related symptoms, and for inducing amenorrhea. Additional uses of the present progesterone receptor antagonists include the synchronization of the estrus in livestock.

The term "cycle-related symptoms" refers to psychological and physical symptoms associated with a woman's menstrual cycle arising in the luteal phase of the menstrual cycle. It has been reported that most women report experiencing cycle-related symptoms. The symptoms generally disappear after the onset of menstruation,

25

n0031 51

and the patient is free from symptoms during the rest of the follicular phase. The cyclical nature of the symptom variations is characteristic of cycle-related symptoms.

Cycle-related symptoms occur in about 95% of women who experience some physical or mood changes with their menstrual cycles. Only about one-third of those
5 women experiences moderate to severe cycle-related symptoms. Women vary in the number, type, severity, and pattern of symptoms before menstruation. One thing common to all the types of cyclic-related symptoms is the decrease or elimination of the symptoms in the two weeks after menstruation up to ovulation.

The term "cycle-related symptoms" refers to psychological symptoms (for
10 example, mood change, irritability, anxiety, lack of concentration, or decrease in sexual desire) and physical symptoms (for example, dysmenorrhea, breast tenderness, bloating, fatigue, or food cravings) associated with a woman's menstrual cycle. Cycle-related symptoms occur after ovulation but before menses and usually terminate at the start of the menstrual period or shortly thereafter. Cycle-related
15 symptoms include, but are not limited to, dysmenorrhea and moderate to severe cycle-related symptoms.

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

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
25 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
30 to about 90% of the active ingredient in combination with the carrier, more usually between about 5% and 60% by weight.

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration and the severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results are obtained when the compounds of the invention are administered at a daily dosage of from about 0.5 to about 500 mg/kg of animal body weight, desirably given in divided doses one to four times a day, or in a sustained release form. For most large mammals, the total daily dosage is from about 1 to 100 mg, desirably from about 2 to 80 mg. Dosage forms suitable for internal use comprise from about 0.5 to 500 mg of the active compound in intimate admixture with a solid or liquid pharmaceutically acceptable carrier. 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.

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 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 desirable. These active compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or 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.

00059 53

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 one embodiment, the present invention provides 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 Nos. 6,355,648; 6,521,657; 6,436,929; 6,540,710; and 6,562,857 and US Patent Application Publication No. 2004-0006060-A1. Still other progestins are known in the art and can be readily selected. In one embodiment, the present invention provides combination regimens with 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. See, e.g., the regimens described in US Provisional Patent Application Nos. 60/585,883 and 60/676,135, which are hereby incorporated by reference.

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 estrogen. For the first 14 to 24 days of the cycle, a progestational agent is administered, desirably at a dosage range equal in progestational activity to about 35

00054

μg to about 150 μg levonorgestrel per day, and more desirably equal in activity to 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 between day 14 and 24. The antiprogesterin 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 will include a placebo tablet on those days when the PR antagonist of the invention or progestin or estrogen is not administered.

10 In one 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 used in the combinations and formulations of this invention is desirably ethinyl estradiol.

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

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 μg of levonorgestrel. A PR antagonist compound of this invention can then be administered
25 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 desirable 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
30 21 days at a daily dose equal in progestational activity to from about 35 to about 150 μg levonorgestrel, desirably equal in activity to from about 35 to about 100 μg levonorgestrel, with an estrogen, such as ethinyl estradiol, at a daily dose range of

00035

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

5 Still another regimen within the scope of this invention will include coadministration from days 1 to 21 of a progestational agent, e.g., levonorgestrel, being administered at a daily dose equal in progestational 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
10 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 administration or administration of a placebo.

This invention also includes kits or packages of pharmaceutical formulations
15 designed for use in the regimens described herein. These kits are desirably designed for daily oral administration over a 28-day cycle, desirably for one oral administration per day, and organized so as to indicate a single oral formulation or combination of oral formulations to be taken on each day of the 28-day cycle. Desirably, each kit will include oral tablets to be taken on each the days specified, desirably one oral tablet
20 will contain each of the combined daily dosages indicated.

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 μ g levonorgestrel, desirably equal in progestational activity to about 35 to about 100 μ g levonorgestrel; (b) a second phase
25 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.

30 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 including, as an estrogen, ethinyl estradiol at a daily dose range of from about 10 to about 35 µg; a second phase of from 1 to 7 daily dosage units, and desirably, 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 antiprogesterin 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, desirably 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; (b) a second phase of from 1 to 7 daily dose units, each daily dose unit containing an antiprogesterin 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 (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 antiprogesterin 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 antiprogesterin 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 and kits just described, it is desirable that the 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 desirable that the kits contain the placebo described for the final days of the cycle. It is further desirable 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 packages known in the art.

5 As used herein, the terms anti-progestational agents, anti-progestins and progesterone receptor antagonists are understood to be synonymous. Similarly, progestins, progestational agents and progesterone receptor agonists are understood to refer to compounds of the same activity.

10 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.

15 The desirable 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 desirable.

20 These active compounds may also be administered via a vaginal ring. Suitably, use of the vaginal ring is timed to the 28 day cycle. In one embodiment, the ring is inserted into the vagina, and it remains in place for 3 weeks. During the fourth week, the vaginal ring is removed and menses occurs. The following week a new ring is inserted to be worn another 3 weeks until it is time for the next period. In another 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
25 new regimen. In yet another embodiment, the vaginal ring is inserted for longer or shorter periods of time.

30 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

00058 58

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
5 embodiment, the patch remains in place for longer, or shorter periods of time.

The invention further provides a 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 or cycle-related symptoms. Such kits contain
10 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
15 adenocarcinomas of the endometrium, ovary, breast, colon, prostate, pituitary, meningioma and other hormone-dependent tumors, cycle-related symptoms, or the synchronization of the estrus in livestock.

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
20 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.

EXAMPLES

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

A. 2,6-difluoronitrobenzene

2,6-Difluoroaniline (11.0 g, 85 mmol) in glacial acetic acid (50 mL) was added slowly to a stirred suspension of sodium perborate tetrahydrate (65 g, 422
30 mmol) in glacial acetic acid (250 mL) at 80 °C. The temperature was maintained between 80 – 90 °C for 1 hour. The cooled reaction mixture was poured into water and extracted twice with diethyl ether, the combined organic layers were washed with

non-g 59

a dilute solution of sodium bicarbonate, dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane:THF, 9:1) and the product washed with hexane to afford 2,6-difluoronitrobenzene (7.0 g) which was used without further examination.

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

To a solution of 2,6-difluoronitrobenzene (5.0 g, 31.44 mmol) in dry DMF (50 mL) was added potassium carbonate (4.41 g, 32 mmol) and dimethylmalonate (3.6 mL, 31.44 mmol). The reaction mixture was heated to 65° C and stirred for 24 hours. After cooling to room temperature, the mixture was
10 neutralized with dilute aqueous HCl and extracted with diethyl ether, dried (MgSO_4), and concentrated *in vacuo*. Crystallization from hexane/ethylacetate (95/5), gave 2-(3-fluoro-2-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester (4.6 g, 54 %).
HRMS: calc'd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_6$, 271.0492; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 272.0576.

 C. (3-Fluoro-2-nitro-phenyl)-acetic acid

15 2-(3-Fluoro-2-nitro-phenyl)-malonic acid dimethyl ester (12 g, 44 mmol) in 200 mL 6N hydrochloric acid (6N, 200 mL) was heated under reflux for 4 hours. The mixture was cooled, diluted with 250 mL of water and extracted with diethyl ether, dried (MgSO_4), and concentrated *in vacuo*. Crystallization from hexane/ethylacetate (95/5), gave (3-fluoro-2-nitro-phenyl)-acetic acid (7.6 g, 54%)
20 which was used without further examination.

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

(3-fluoro-2-nitro-phenyl)-acetic acid (9.6 g, 48 mmol) was dissolved in acetic acid (100 mL) and hydrogenated over 10% palladium on carbon (1.3 g), at 50 psi for 24 hours. The catalyst was removed by filtration through the Celite® reagent
25 and the solvent was evaporated. The mixture was then dissolved in ethanol (100 mL), *para*-toluenesulfonic acid (50 mg) was added and the mixture heated under reflux for 1 hour. The mixture was cooled, poured into water, extracted with ethyl acetate, dried (MgSO_4), and evaporated. The solid was triturated with hexane/ethyl acetate (95/5) to give 7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (6 g, 83%). HRMS: calc'd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}$,
30 151.0433; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 152.0515

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

7-Fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (7.3 g, 48 mmol) and lithium chloride (6.67g, 158 mmol) was dissolved in THF (200 mL). The solution was then cooled to -78°C and *n*-butyllithium (2.5 M, 40 mL, 100 mmol) was added slowly over a 15 minute period. After 20 minutes at -78°C , methyl iodide (6 mL, 96 mmol) was added and the mixture allowed to warm to room temperature. After 24 hours, the mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate, dried (MgSO_4), and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (SiO_2 , Hexane/ethylacetate 9/1 then 8/2) gave 7-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (4.1g, 48%):
HRMS: calc'd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}$, 179.0831; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 180.0831

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

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

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

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

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

5

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

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

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

15

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

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

20

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

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

25

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

4-Fluoro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (3.4 g, 22.5 mmol) and lithium chloride (2.7 g, 60 mmol) was dissolved in THF (100 mL). The solution was then cooled to -78°C and n-butyllithium (7 mL, 2.5M in hexanes, 15 mmol) was added slowly over a 15 minute period. Methyl iodide (3.08 mL, 50 mmol) was added and the mixture allowed to warm up 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 (SiO_2 , Hexane/ethylacetate 9/1 then 8/2) gave 4-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1.0g, 25%)

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

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

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

5-bromo-4-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1.25g, 4.86 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.4g) was dissolved in ethylene glycol dimethyl ether (40 mL) and stirred 15 minutes. N-methyl-5-cyanopyrroleboronic acid (2.0 g, 13.33 mmol) and potassium carbonate (3.48, 25 mmol) were added followed by water (20 mL) and the mixture heated under reflux (24 hours). The mixture was then poured into water, neutralized with dilute hydrochloric acid, and extracted with ethylacetate. The solvent was dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography; SiO_2 , Hexane/THF 9/1 then 7/3 gave 5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.060g, 5%):

HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$, 283.1121; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$), 284.1121.

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

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

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

7-Fluorooxindole (1.28 g, 8.50 mmol) and lithium chloride (0.899 g, 21.3 mmol) were suspended in 80 mL of THF and cooled to 0 °C. *n*-Butyllithium (8.5 mL, 16.9 mmol) was added slowly, and the mixture was stirred for 20 min, and then dibromoethane (0.73 mL, 8.5 mmol) was added. The mixture was warmed to 25 °C and stirred for 16 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with ether. The organics were washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (10% acetone/hexane) afforded 0.54 g (36%) of 7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one as a white solid: HRMS: calcd for C₁₀H₉FNO, 177.0590; found (ESI, [M+H]⁺), 178.0659

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

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

7'-Fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (0.54 g, 3.05 mmol) was dissolved in 20 mL of CH₂Cl₂ and sodium acetate (0.28 g, 3.36 mmol) was added followed by bromine (0.173 mL, 3.36 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 16 h then diluted with ether and washed with Na₂S₃O₃, sodium bicarbonate, water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Purification by flash chromatography (15% acetone/hexane) afforded 5'-Bromo-7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (0.64 g, 82%) as a white solid:

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

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

5'-Bromo-7'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2(1H)-one (0.60 g, 2.3 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (0.63 g, 4.2 mmol), KF (0.44 g, 7.6 mmol), and Pd₂(dba)₃ monochloroform adduct (60 mg, 0.058 mmol) were added to a vial and then purged with nitrogen. THF (5.5 mL) was added and the mixture was purged with nitrogen for 5 min. A solution of tri-*t*-butylphosphine (10% wt in hexanes) (0.342 mL, 0.115 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred vigorously at 25 °C for 2.5 h. The mixture was diluted with 100 mL of EtOAc and filtered through a plug of silica gel and concentrated. Purification by flash chromatography (25% acetone/hexane) afforded the title compound (0.53 g, 83%) as a white solid. MP 228–231 °C.

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

15 **EXAMPLE 4: 5-(7-Fluoro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile**

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

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

HRMS: calcd for C₁₁H₁₂FNO, 193.0903; found (ESI, [M+H]⁺), 194.0976;

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

7-Fluoro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (0.10 g, 0.52 mmol) was dissolved in 5 mL of CH₂Cl₂ and sodium acetate (47 mg, 0.56 mmol) was added followed by bromine (0.029 mL, 0.56 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 16 h then loaded directly onto a silica gel column. The column was eluted with

250 mL of CH₂Cl₂ and 250 mL 5% Acetone/CH₂Cl₂ to provide the title compound (116 mg) as a white solid (82%).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₁BrFNO, 271.0008; found (ESI, [M+H]⁺), 272.0088

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

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

10 5-Bromo-7-fluoro-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (0.10 g, 0.36 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (95 mg, 0.63 mmol), KF (69 mg, 1.19 mmol) were suspended in 1 mL of dioxane. Pd₂(dba)₃ monochloroform adduct (3.1 mg, 0.003 mmol) and Pd(P(*t*-Bu)₃)₂ (4.6 mg, 0.009 mmol) were added and the mixture was stirred vigorously at 45 °C for 6 h. The mixture was diluted with 100
15 mL of EtOAc and filtered through a plug of silica gel and concentrated. Purification by flash chromatography (2% acetone/hexane) afforded the title compound (30 mg, 28%) as a tan solid.

HRMS: calcd for C₁₇H₁₆FN₃O, 297.1277; found (ESI, [M+H]⁺), 298.1366

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

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

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

A vial was charged with 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (1.0 g, 3.5 mmol), 1-*tert*-butoxycarbonyl-2-pyrroleboronic acid (1.12
30 g, 5.3 mmol), KF (0.67 g, 11.5 mmol), and Pd₂(dba)₃ monochloroform adduct (54 mg, 0.053 mmol) and placed under a nitrogen atmosphere. THF (8 mL) was added and the mixture was purged with nitrogen for 5 min. P(*t*-Bu)₃ (10% wt. solution in hexane

0.370 mL, 0.126 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The mixture was diluted with EtOAc and filtered through a plug of silica gel and concentrated. Purification by flash chromatography (500 mL 25% hexane/CH₂Cl₂ then 500 mL 100% CH₂Cl₂ then 500 mL 5% ethyl acetate/CH₂Cl₂) afforded the title compound (1.06 g, 88%) as colorless crystals.

HRMS: calcd for C₁₉H₂₁FN₂O₃ + H, 345.16145; found (ESI, [M+H]⁺), 345.1629.

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

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

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

HRMS: calcd for C₂₀H₂₀FN₃O₃ + H, 370.15670; found (ESI, [M+H]⁺), 370.1554.

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

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

tert-butyl 2-cyano-5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (0.18 g, 0.50 mmol) was dissolved in 10 mL of dimethylacetamide and the solution was heated to 180 °C for 1 h. The mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and washed with water, saturated aqueous NaCl,

00067

67

dried over MgSO_4 , and concentrated. Flash chromatography (25% acetone/hexane) afforded 0.121 g (91%) of the title compound as a white solid.

HRMS: calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O} + \text{H}$, 270.10426; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 270.1053.

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

10 **EXAMPLE 6: General procedure for alkylation of 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile**

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

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

The following compounds were prepared by this procedure:

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

25 Quantity obtained: 0.087 g

Alkylating agent: methyl bromoacetate (0.047 mL)

Analytical HPLC purity: 99.7 %

Analytical HPLC retention time: 9.2 minutes

30 HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H}$, 356.14050; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 356.142

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

Quantity obtained: 0.0723 g

Alkylating agent: ethyl iodide (0.040 mL)

5 Analytical HPLC purity: 99.9 %

Analytical HPLC retention time: 9.8 minutes.

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

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

Quantity obtained: 0.050 g

Alkylating agent: propargyl bromide (0.045 mL)

Analytical HPLC purity: 95.9 %

Analytical HPLC retention time: 9.5 minutes

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

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

Quantity obtained: 0.041 g

20 Alkylating agent: phenethyl bromide (0.067 mL)

Analytical HPLC purity: 100 %

Analytical HPLC retention time: 10.8 minutes

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

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

Quantity obtained: 0.0766 g

Alkylating agent: benzyl bromide (0.059 mL)

Analytical HPLC purity: 100 %

30 Analytical HPLC retention time: 10.5 minutes

HRMS: calcd for $C_{23}H_{20}FN_3O + H$, 374.16632; found (ESI, $[M+H]^+$), 374.1685; (delta = 6 ppm)

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

Quantity obtained: 0.070 g

Alkylating agent: iodo propane (0.049 mL)

Analytical HPLC purity: 100 %

Analytical HPLC retention time: 10.3 minutes

HRMS: calcd for $C_{19}H_{20}FN_3O + H$, 326.16632; found (ESI,

$[M+H]^+$), 326.1652

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

Quantity obtained: 0.0662 g

Alkylating agent: 2-methyliodopropane (0.060 mL)

Analytical HPLC purity: 100 %

Analytical HPLC retention time: 10.6 minutes

HRMS: calcd for $C_{20}H_{22}FN_3O + H$, 340.18197; found (ESI,

$[M+H]^+$), 340.1838

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

Quantity obtained: 0.055 g

Alkylating agent: isopropyl iodide (0.049 mL)

Analytical HPLC purity: 98.8 %

Analytical HPLC retention time: 10.3 minutes

HRMS: calcd for $C_{19}H_{20}FN_3O + H$, 326.16632; found (ESI,

$[M+H]^+$), 326.1661

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

Quantity obtained: 0.077 g

Alkylating agent: allyl iodide (0.045 mL)

Analytical HPLC purity: 99.6 %

Analytical HPLC retention time: 9.9 minutes

HRMS: calcd for $C_{19}H_{18}FN_3O + H$, 324.15067; found (ESI,

$[M+H]^+$), 324.1512

n 00070

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

Quantity obtained: 0.0037 g

Alkylating agent: cyclohexyl iodide (0.064 mL)

5 Analytical HPLC purity: 94.3 %

Analytical HPLC retention time: 11.2 minutes

HRMS: calcd for $C_{22}H_{24}FN_3O + H$, 366.19762; found (ESI, $[M+H]^+$), 366.1978

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

Quantity obtained: 0.034 g

Alkylating agent: cyclopentyl iodide (0.057 mL)

Analytical HPLC purity: 100 %

Analytical HPLC retention time: 10.9 minutes.

15 HRMS: calcd for $C_{21}H_{22}FN_3O + H$, 352.18197; found (ESI, $[M+H]^+$), 352.184; ($\delta = 6$ ppm)

EXAMPLE 7: PHARMACOLOGY

20 Three type 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)*

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
25 μ M or lower.

1. *Reagents:*

Culture medium: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL)
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
30 (GIBCO, BRL).

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

2. *Cell Culture And Treatment:*

5 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 progesterin antagonist activity, reference
10 antiprogesterins 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
15 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
20 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
25 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.

30

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.

5

T47D Cell Alkaline Phosphatase Assay

Chemical Name	IC ₅₀ (nM)
5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-5'-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	2.75
5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	30
5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	5.4
5-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	109
5-(7-fluoro-2-oxo-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	22.3
5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	10.8
5-(3,3-diethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	4.95
5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopentane-1,3'-indol]-5'-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	3.2
tert-butyl-2-cyano-5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate	125
5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile	107
5-(4'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	7.8
Methyl-[5-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl] acetate	48
5-(1-ethyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	29.5
5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-prop-2-yn-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	30
5-[7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	350.7
5-(1-benzyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	164.3
5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	26.5
5-(7-fluoro-1-isobutyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	29.9
5-(7-fluoro-1-isopropyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	13
5-(1-allyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	4.5

00073 73

Chemical Name	IC ₅₀ (nM)
5-(1-cyclohexyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	193.9
5-(1-cyclopentyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	25.2

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

5 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*

10 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 is found when these two vehicles are compared.

15 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*

20 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*

00024

74

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).

5. *Decisional 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 bodyweight 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 are run in full dose-response curves and the EC₅₀ or IC₅₀ for decidual response is calculated.

C. *Cynomolgus* monkey menses induction

1. Experimental Design

The effects of administered compound(s) in either a single dose or a dose-response paradigm versus an appropriate control (vehicle alone) are determined. When a compound is tested at a single dose, a group of four animals will

be used for the dose. In the dose response study, each experiment will involve up to 5 groups of animals (a control group and 4 groups of animals treated with varying doses of the compound). Experimental groups will contain 3-4 animals/group, since this sample size is commonly used in the literature and has been found appropriate based on our own experience. The animals are treated with test compounds once or twice daily for 4 days in the mid-luteal phase of the menstrual cycle to assess the efficacy of the compounds on the reproductive parameters menstruation.

2. Procedures

Initially, animals are characterized in terms of their reproductive cyclicity by observing time of menstruation. Only those animals with two consecutive normal cycles are used to evaluate test compounds. Menses will be determined by daily gross examination for vaginal bleeding.

In each experiment, animals will be treated once or twice daily IV, IM, SC or PO with the test compound. Appropriate vehicles will be determined for each route of administration and will be specified through protocol amendments. The po vehicle will be 2% Tween-80 or 2% Tween-80 in 0.5% aqueous methylcellulose. Control animals will be treated with the vehicle alone. Maximum dose volumes to be used are as follows: gavage 10 mL/Kg, IV 10 mL/Kg, SC 1.5 mL/Kg, IM 0.2 mL/Kg. Efficacy will be defined as induction of early menstruation for contraceptive compounds.

3. Comparative Example

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). However it was not active at a dose of 5 mg/kg po in the cynomolgus monkey menses induction assay (the compound was not dosed higher than 5 mg/kg). 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile was also active in the T47D alkaline phosphatase assay (IC_{50} = 3.4 nM) and in the rat decidual assay (ED_{50} = 0.1 mg/kg po). However, in the cynomolgus monkey menses induction assay, described above, it induced an early onset of menses in 4 out of 5 animals dosed at 5 mg/kg po.

When cynomolgus monkeys were dosed with 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile or 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile *intravenously* at 0.25 mg/kg, the following key pharmacokinetic parameters were

5 measured: for 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile the mean half life ($t_{1/2}$) observed in the animals was 2.1 hours, and the exposure ($AUC_{0-\infty}$) was 343 ng*hr/mL. For 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.25 mg/kg i.v.) the

10 mean half life ($t_{1/2}$) observed in the animals was 8.8 hours, and the exposure ($AUC_{0-\infty}$) was 578 ng*hr/mL. Therefore from the preceding data it is clear that the R_6 = fluorine group present in 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile dramatically improves the pharmacokinetic performance of the molecule. This improved pharmacokinetic performance translates in the cynomolgus menses induction assay to a dramatic improvement in activity.

15

All publications cited in this specification are incorporated herein by reference herein. While the invention has been described with reference to a particularly preferred embodiment, it will be appreciated that modifications can be made without

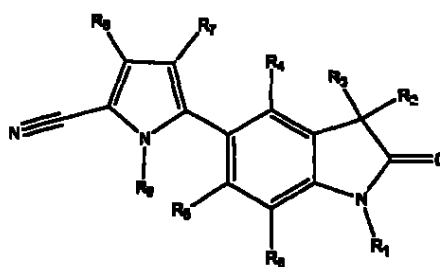
20 departing from the spirit of the invention. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

00027

77

CLAIMS:

1. A compound of formula I:



wherein,

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

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

R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-CH_2-(CH_2)_n-$ CH_2- ;

n is 0, 1, 2, or 3;

R_4 is hydrogen or halogen;

R_5 is hydrogen;

R_6 is hydrogen or halogen;

R_7 is hydrogen, alkyl, or halogen;

R_8 is hydrogen;

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

R^A is alkyl or substituted alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound 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.

00078

78

3. The compound according to claim 1, wherein R_2 and R_3 are alkyl.
4. The compound according to claim 3, wherein R_2 or R_3 is methyl or ethyl.
5. The compound according to claim 1, wherein:
 - R_1 is hydrogen;
 - R_2 and R_3 are alkyl; or
 - R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$;
 - n is 0 to 2;
 - R_4 is hydrogen;
 - R_5 is fluorine;
 - R_7 is hydrogen; and
 - R_9 is alkyl.
6. The compound according to claim 3, wherein R_9 is methyl or COOR^A and R^A is tert-butyl.
7. The compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(4-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(7-fluoro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; tert-butyl 2-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate; tert-butyl 2-cyano-5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate; 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-pyrrole-2-carbonitrile; Methyl-[5-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl] acetate; 5-(1-ethyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-prop-2-yn-1-yl-2,3-dihydro-

1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-[7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(1-benzyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(7-fluoro-1-isobutyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(7-fluoro-1-isopropyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(1-allyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(1-cyclohexyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile; 5-(1-cyclopentyl-7-fluoro-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound of any of claim 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

9. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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.

10. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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.

11. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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 neoplastic disease.

00000

20

12. Use according to claim 11 wherein the hormone-dependent neoplastic disease is selected from the group consisting of uterine myometrial fibroids, endometriosis, benign prostatic hypertrophy, carcinomas and adenocarcinomas of the endometrium, ovary, breast, colon, prostate, pituitary, and meningioma.

13. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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 in said mammal.

14. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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.

15. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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.

16. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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.

17. Use of a compound of any of claims 1 to 7, 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.

18. Use of a compound of any of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to mammal, wherein a pharmaceutically effective amount of said compound treats cycle-related symptoms.

19. Use according to claim 18, wherein said symptoms are psychological.
20. Use according to claim 19, wherein said psychological symptoms include mood changes, irritability, anxiety, lack of concentration, or decrease in sexual desire.
21. Use according to claim 18, wherein said symptoms are physical.
22. Use according to claim 21, wherein said physical symptoms include breast tenderness, bloating, fatigue, or food cravings.
23. Use of a compound of any of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in preparing a medicament for administration to a female of child bearing age for 28 consecutive days, according to the steps 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 μ g levonorgestrel;
 - (b) a second phase of from 1 to 11 daily dosage units, at a daily dosage of from about 2 to 50 mg, of said compound; and
 - (c) optionally, 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 antiprogestin, progestin or estrogen is administered; wherein the total daily dosage units of the first, second and third phases equals 28.
24. The use according to claim 23, wherein the progestational agent is tanaproget.
25. The use according to claim 23, wherein the first phase further comprises co-administering an estrogen at a daily dose of 10 to 35 μ g.
26. The use according to claim 25, wherein the estrogen is ethinyl estradiol.

27. The use according to claim 25, wherein the first phase comprises 18 to 24 days.

28. The use according to claim 27, wherein the first phase comprises 21 days.

29. The use according to claim 25, wherein the second phase comprises 3 days.

30. The use according to claim 25, wherein the third phase comprises 4 days.

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

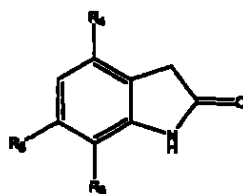
- (a) a first phase of from 14 to 21 daily dosage units of a progestational agent equal in progestational activity to about 35 to about 150 μ g levonorgestrel;
- (b) a second phase of from 1 to 11 daily dosage units of an antiprogesterin compound of any of claims 1 to 7, each daily dosage unit containing said antiprogesterin compound at a daily dosage of from about 2 to 50 mg; and
- (c) a third phase of daily dosage units of an orally and pharmaceutically acceptable placebo;

wherein the total number of the daily dosage units in the first phase, second phase and third phase equals 28.

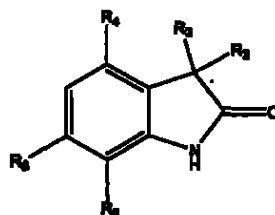
32. A method for preparing a compound of any of claims 1 to 7 comprising:

- (a) alkylating an optionally substituted oxindole;
- (b) brominating the product of step (a); and
- (c) coupling the product of step (b) with a 2-cyanopyrrole.

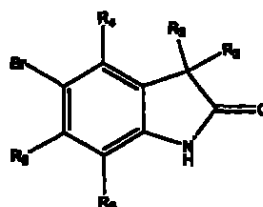
33. The method according to claim 32, wherein said optionally substituted oxindole is of the structure:



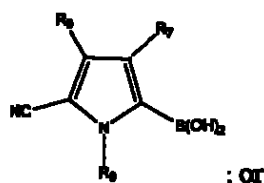
34. The method according to claim 32, wherein the product of step (a) is of the structure:



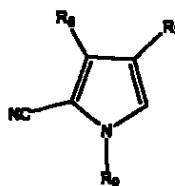
35. The method according to claim 32, wherein the product of step (b) is of the structure:



36. The method according to claim 32, wherein said cyanopyrrole is of the structure:

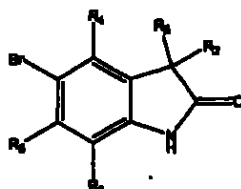


said cyanopyrrole is the product of the reaction of lithium diisopropylamide, a tri-alkylborate, and a pyrrole of the following structure:

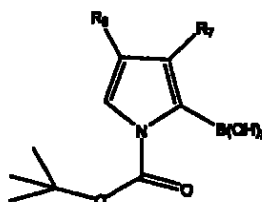


37. A method for preparing a compound of claim 1 comprising:
- (a) coupling a 5-bromo substituted oxindole and a pyrrole boronic acid containing a protecting group;
 - (b) converting the product of step a) to the nitrile; and
 - (c) removing said protecting group from the product of step b).

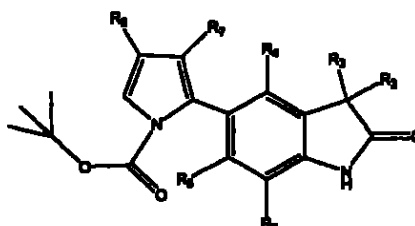
38. The method according to claim 37, wherein said 5-bromo substituted oxindole is of the structure:



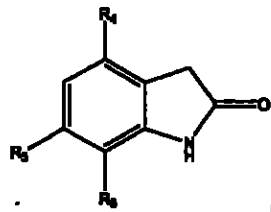
39. The method according to claim 37, wherein said pyrrole boronic acid is of the structure:



40. The method according to claim 37, wherein the product of step (b) is of the structure:



41. A method for preparing a compound of claim 1, comprising:
- (a) alkylating an optionally substituted oxindole of the structure:



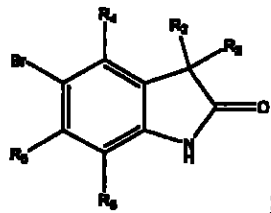
wherein:

R_4 is hydrogen or halogen;

R_5 is hydrogen;

R_6 is hydrogen or halogen;

(b) brominating the product of step a) to form a compound of the structure:



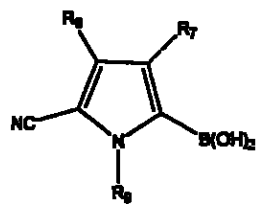
wherein:

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

R_2 and R_3 are taken together to form a ring and together contain $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$;

n is 0, 1, 2, or 3; and

(c) coupling the product of step b) with a 2-cyanopyrrole of the structure:



wherein:

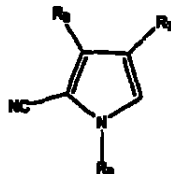
R_7 is hydrogen, alkyl, or halogen;

R_8 is hydrogen;

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

R^A is alkyl or substituted alkyl; or

said cyanopyrrole is the product of the reaction of lithium diisopropylamide, a tri-alkylborate, and a pyrrole of the following structure:



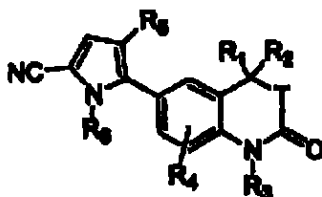
42. A method of contraception in a mammal, wherein an effective amount of a compound of any of claims 1 to 7 is administered to a female of child bearing age.

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

La Patente Estadounidense No. 6,562,857 describe compuestos que son agonistas de PR. El género se caracteriza por los compuestos de la fórmula:



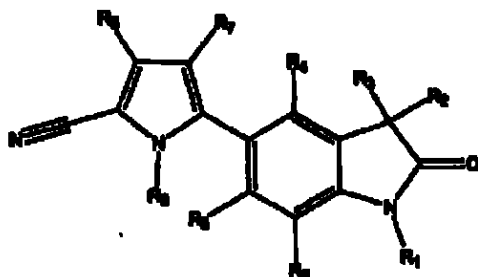
en los cuales T es O, o ausente; R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido; o R₁ y R₂ tomados juntos forman un anillo y juntos contienen -CH₂(CH₂)_nCH₂-; n es 1 a 5; R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno o halógeno; R₅ es hidrógeno o alquilo; R₆ es hidrógeno o alquilo; o una sal a farmacéuticamente aceptable de ellos.

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

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención suministra moduladores de PR.

En otro aspecto, la presente invención suministra un compuesto de fórmula I, en donde R_1 a R_9 se definen adelante.



En otro aspecto, la presente invención suministra métodos para preparar los compuestos de la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención suministra composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

Todavía en otro aspecto, la presente invención suministra los usos de los compuestos de la invención para terapias de reemplazo hormonal, para sincronizar estros, y para tratar contracepción, enfermedades neoplásicas con hormonas, dismenorrea, sangrado uterino disfuncional, los síntomas del síndrome premenstrual y trastornos disfóricos premenstruales, síntomas relacionados con el ciclo, y para inducir amenorrea.

Todavía en otro aspecto, la presente invención suministra kits que contienen los compuestos de la invención.

20

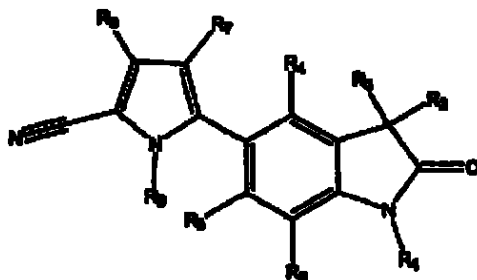
၂၃၃၃၅

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

DESCRIPCIÓN DETALLADAS DE LA INVENCION

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención son antagonistas de receptor de progesterona (PR), que tienen utilidad en una variedad de aplicaciones. Cuando son utilizados para la contracepción, los antagonistas de PR se pueden administrar en un régimen sin coadministración, es decir, en la ausencia de, un agonista de progestina o un agonista de estrógeno. Así, la presente invención suministra regimenes libres de efectos colaterales de los agonistas de progestina o de los agonistas de estrógeno. Alternativamente, los antagonistas de PR se pueden administrar en un régimen con coadministración de agentes tales como agonistas de progestina o agonistas de estrógeno.

La presente invención suministra compuestos de fórmula I:



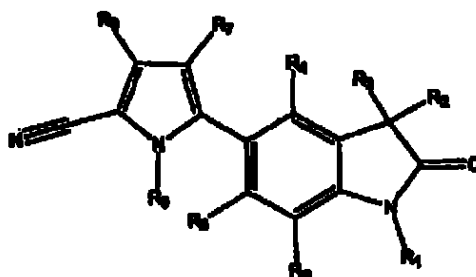
en donde, R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo con 3 a 6 carbonos, alquenilo sustituido con 3 a 6 carbonos, alquinilo con

90

nono

3 a 6 carbonos, o alquinilo con 3 a 6 carbonos sustituido; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ en donde n es 0 (es decir, un enlace químico) 1, 2, o 3; R_4 es hidrógeno o halógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 es hidrógeno o halógeno; R_7 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o halógeno; R_8 es hidrógeno; R_9 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o COOR^A ; y R^A es alquilo o alquilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga, o un tautómero de ellos.

La presente invención también suministra compuestos de fórmula I:



en donde, R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alqueno con 3 a 6 carbonos, o alquinilo con 3 a 6 carbonos; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ en donde n es 0 (es decir, un enlace químico), 1, 2, o 3; R_4 es hidrógeno o halógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 es hidrógeno o halógeno; R_7 es hidrógeno, alquilo, o halógeno; R_8 es hidrógeno; R_9 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o COOR^A ; y R^A es alquilo o alquilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga, o a tautómero de ellos.

En una modalidad, R_1 es hidrógeno o alquilo y R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ en donde n es 1 o 2. En otra modalidad, R_2 o R_3 , o ambos, son alquilo con 1 a 6 carbonos. Por ejemplo, sea R_2 o R_3 , o ambos, pueden ser etilo. En otro ejemplo, R_2 o R_3 , o ambos, son metilo. En otra modalidad, R_9 es un alquilo con 1 a 6 carbonos sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R_9 puede ser metilo o etilo. En otro ejemplo, R_9 es 1 a 2 carbonos sustituido con un fenilo. En todavía otra modalidad, R_9 es COOR^A . En un ejemplo, R^A es terc-butilo.

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

Deseablemente, en donde R_1 y/o R_9 son alquilo sustituido, el alquilo es sustituido con un halógeno, nitrilo o anillo de benceno. En otra modalidad, en donde R_1 es un cicloalquilo, este es cicloalquilo con 3 a 6 carbonos.

Es deseable que por lo menos uno entre R_4 y R_6 sean halógeno, y más deseablemente flúor. Deseablemente, R_6 es halógeno, y más deseablemente flúor. R_1 es deseablemente hidrógeno, alquilo con 1 a 6 carbonos, cicloalquilo con 3 a 6 carbonos, o alqueno con 3 a 6 carbonos, más deseablemente hidrógeno, alquilo con 1 a 4 carbonos, alilo, o ciclopentilo, aún más deseablemente hidrógeno o alilo, y más deseablemente hidrógeno. R_2 y R_3 son deseablemente

independientemente seleccionados entre hidrógeno y alquilo con 1 a 6 carbonos, más deseablemente seleccionados entre hidrógeno y alquilo con 1 a 4 carbonos, y más deseablemente independientemente seleccionados entre hidrógeno, metilo, y etilo. Alternativamente, R_2 y R_3 representan $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ en donde n es deseablemente 0, 1 o 2, y más deseablemente es 1 o 2. R_7 es deseablemente hidrógeno, halógeno o alquilo con 1 a 6 carbonos; más deseablemente hidrógeno o alquilo con 1 a 4 carbonos, y más deseablemente hidrógeno. R_9 es deseablemente alquilo con 1 a 6 carbonos, más deseablemente alquilo con 1 a 4 carbonos, y más deseablemente metilo.

Los compuestos utilizados de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto dar lugar a isómeros y diastereómeros ópticos. Aunque se muestren sin respecto a la estereoquímica, los compuestos pueden incluir isómeros y diastereómeros ópticos; estereoisómeros R y S enantioméricamente puros resueltos y racémicos; otras mezclas de los estereoisómeros R y S; y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

El término "alquilo" se utiliza aquí para referirse tanto a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 a 8 átomos de carbono, y deseablemente entre 1 a 6 átomos de carbono, (es decir, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6).

El término "alqueno" como se usa aquí se refiere tanto a grupos alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tienen uno

o más enlaces dobles carbono a carbono y contienen cerca de 3 a 8 átomos de carbono. Deseablemente, el término alquenilo se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 2 enlaces dobles carbono-carbono y tienen 3 a 6 átomos de carbono.

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

Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", y "alquinilo sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo, respectivamente, que tienen uno o más sustituyentes incluyendo, sin limitación, halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, grupos heterocíclicos, arilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi, alquylcarbonilo, alquylcarboxi, amino, y ariltio, dichos grupos pueden ser sustituidos opcionalmente.

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, alquilo, alquenilo, y alquinilo. Deseablemente, los grupos R tienen entre 1 a cerca de 8 átomos de carbono, y más deseablemente 1 a cerca de 6 átomos de carbono. El término "acilo sustituido" se refiere a un grupo acilo que es sustituido con uno o más grupos que incluyen halógeno, CN, OH, y NO₂.

94

~~nnnn~~

El término "arilo" como se usa aquí se refiere a un sistema aromático que puede incluir un anillo único o múltiples anillos aromáticos fundidos o enlazados juntos, en donde por lo menos una parte de los anillos fundidos o enlazados forman el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo, indeno, benzonaftilo, fluoroenilo, y carbazolilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que es sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi, alquilocarbonilo, alquilocarboxi, alquiloamino, y ariltio, dichos grupos pueden ser sustituidos opcionalmente. Deseablemente, un arilo sustituido es sustituido con 1 a 4 sustituyentes.

El término "heterocíclico" como se usa aquí se refiere a un anillo heterocíclico 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 nitrógeno, oxígeno y azufre. Deseablemente, el anillo heterocíclico tiene cerca de 1 a 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Cuando el anillo heterocíclico átomos nitrógeno o azufre en la estructura del anillo, los átomos de nitrógeno o azufre pueden ser oxidados. El término "heterocíclico" también se refiere a anillos multicíclicos en los cuales un anillo heterocíclico está fundido a un anillo arilo. El anillo heterocíclico se puede sujetar al anillo arilo mediante un átomo de carbono o un

heteroátomo siempre que la estructura del anillo heterocíclico resultante sea estable químicamente.

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 mezclados que contienen heteroátomos, anillos que contienen heteroátomos fundidos, y combinaciones de ellos. Los anillos que contienen oxígeno, incluyen, pero no se limitan a furilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, y anillos dioxinilo. Los anillos que contienen nitrógeno incluyen, sin limitación, anillos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, piridazinilo, pirirnidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepinilo, triazinilo, pirrolidinilo, y azepinilo. Los anillos que contienen azufre incluyen, sin limitación, tienilo y anillos dietiolilo. Los anillos que contienen heteroátomos mezclados incluye, pero no se limitan a, oxatiolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxatiolilo, oxazinilo, oxatiazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, oxepinilo, tiepinilo, y anillos diazepinilo. Los anillos que contienen heteroátomos fundidos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, tionafteno, indolilo, benazazolilo, piridinilo, piranopirrolilo, esoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodiazonilo, naftiloridinilo, benzotienilo, piridopiridinilo, benzoxazinilo, xantenilo, acridinilo, y purinilo.

El término "heterocíclico sustituido" como se usa 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, alquiloxi, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio, dichos grupos pueden ser sustituidos opcionalmente. Deseablemente, un grupo heterocíclico sustituido tiene entre 1 a 4 sustituyentes.

El término "ariltio" como se usa aquí se refiere al grupo S (arilo), en donde el punto de sujeción se hace mediante el átomo de azufre y el grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido. El término "alcoxi", como se usa aquí se refiere al grupo O(alquilo), en donde el punto de sujeción se hace mediante el átomo de oxígeno y el grupo alquilo es opcionalmente sustituido. El término "ariloxi" como se usa aquí se refiere al grupo O (arilo), en donde el punto de sujeción es mediante el átomo de oxígeno y el grupo arilo es opcionalmente sustituido.

El término "alquilcarbonilo" como se usa aquí se refiere al grupo C (O) (alquilo), en donde el punto de sujeción se hace mediante el átomo de carbono y la parte carbonilo y el grupo alquilo es opcionalmente sustituido.

El término "alquilcarboxi" como se usa aquí se refiere al grupo C (O) o (alquilo), en donde el punto de sujeción es mediante el átomo de carbono de la parte carboxi y el grupo alquilo es opcionalmente sustituido.

nc007 97

El término "aminoalquilo" como se usa aquí se refiere a tanto aminas secundarias y terciarias en donde el punto de sujeción es mediante el átomo de nitrógeno y los grupos alquilo con opcionalmente sustituidos. Los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

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

Los compuestos de la presente invención involucran las formas tautoméricas de las estructuras suministradas aquí caracterizadas por la bioactividad de las estructuras diseñadas. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser usados en la forma de sales derivadas de los ácidos, bases, metales alcalinos y metales alcalinotérreos farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, 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 y aceptables. También se pueden formar sales de bases inorgánicas, preferiblemente sales de metal alcalino, 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,

produgs

benzildimetilamonio, ciclohexilamonio, benzilamonio, dibenzilamonio, piperidinio, morfolinio, pirrolidinio, piperazinio, 1-metilopiperidinio, 4-etilmorfolinio, 1-isopropilpirrolidinio, 1,4-dimetilpiperazinio, 1-n-butilpiperidinio, 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- y trietanolamonio, dietanolamonio de etilo, n-butilmonoetanolamonio, tris(hidroximetil) metilamonio, fenilmonoetanolamonio, y similares.

Las sales alcalinas y sales alcalinotérreas fisiológicamente aceptables pueden incluir, sin limitación, sodio, potasio, calcio y magnesio o sales de ellos en la forma de ésteres y carbamatos. Otras formas de "prodroga" convencionales también se puede utilizar las cuales, cuando se administran en tal forma, convierten la parte activa in vivo.

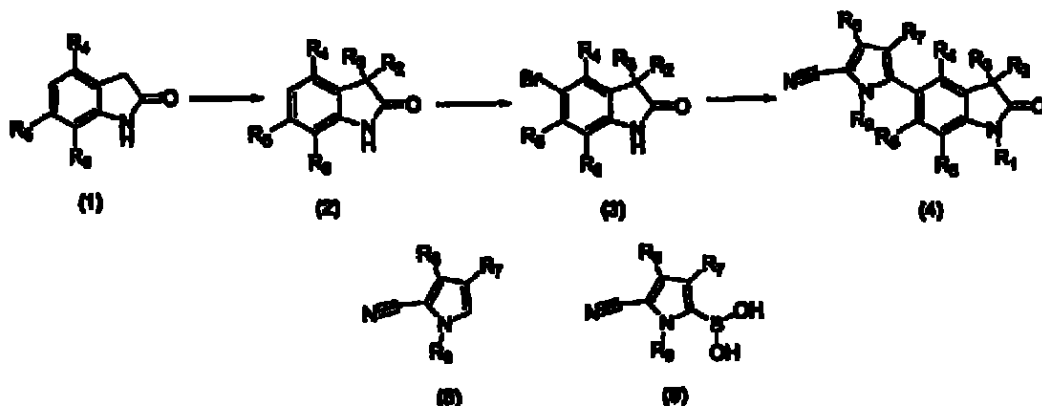
Estas sales, lo mismo que otros compuestos de la invención pueden estar en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas de "prodrogas" convencionales, que, cuando son administradas en tal forma, convierten la parte activa in vivo. En una modalidad, las prodrogas son ésteres, ver, por ejemplo, B. Testa 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 ellos, se suministran en regímenes para contracepción, propósitos terapéuticos, o profilácticos, como se describe aquí.

Los compuestos discutidos aquí también involucran "metabolitos" que son productos únicos formados al procesar los compuestos de la invención por las células o el paciente. Deseablemente, los metabolitos se forman in vivo.

Los compuestos de esta invención se preparan fácilmente por aquellos versados en la técnica de acuerdo con los siguientes esquemas a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o materiales de partida que pueden ser preparados usando procedimientos de la literatura. Estos esquemas muestran la preparación de compuestos representativos de esta invención. Las variaciones sobre estos métodos, u otros métodos conocidos en la técnica pueden ser fácilmente utilizados por aquellos versados en la técnica dada la información suministrada aquí.

Esquema 1



De acuerdo con el esquema 1, un oxindol (1) sustituido apropiadamente se trata con una gasa adecuada (normalmente 2 o más equivalentes molares) y un agente alquilante para proporcionar 3,3 oxindoles sustituidos (2). El rango de bases adecuado incluye bases de alquilitio, butóxido terciario de

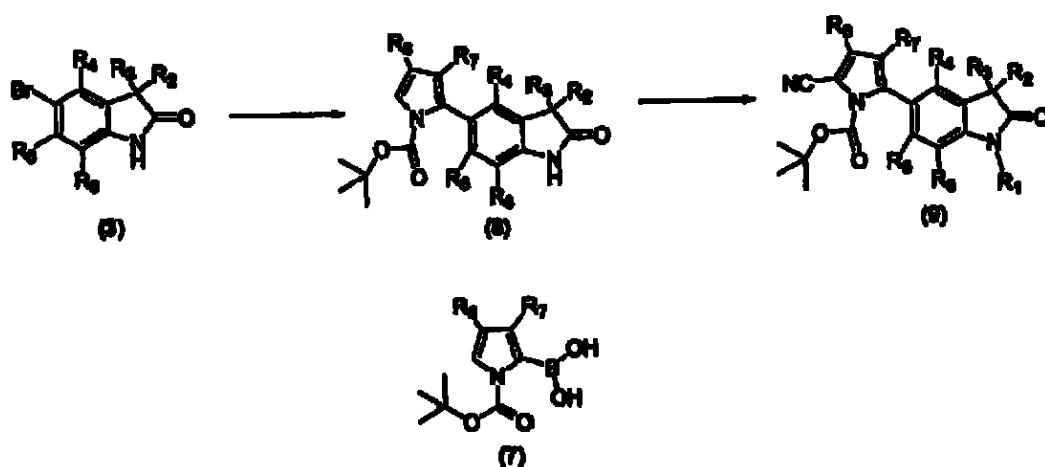
potasio, hexametildisilazida y bases similares. La base también se puede utilizar en conjunto con un aditivo. Generalmente los compuestos de la invención se preparan utilizando n-butilitio como la base en THF anhidro en la presencia de cloruro de litio. El agente alquilante es normalmente un haluro de alquilo (por ejemplo, bromuro o yoduro) pero podría ser un triflato, tosilato o mesilato. Si un equivalente de agente alquilante se utiliza entonces el oxindol resultante será mono sustituido. Con 2 equivalentes, entonces el oxindol será disustituido. Si el agente alquilante es bifuncional (por ejemplo, un haluro, u otro grupo saliente en ambos extremos de una cadena alquilo) entonces el anillo espirocíclico se produce.

3,3 oxindoles sustituidos (2) son entonces brominados para dar el compuesto de bromuro (3). La brominación es llevada a cabo convenientemente con bromo en un disolvente 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 llevar a cabo con N-bromosuccinimida o bromuro de piridinio por bromo. El compuesto de bromuro (3) es entonces convertido en el compuesto (4) bajo la acción de un catalizador de paladio y un socio de acoplamiento adecuado. El socio de acoplamiento puede estar formado *in situ* a partir de pirrol (5) y diisopropilamida de litio y un borato de trialquilo o puede estar preformado por ácido borónico (6). La fuente de paladio es normalmente tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) u otra fuente adecuada tal como acetona dibenzilideno paladio en la presencia de tributilfosina (Fu, G. C. et al. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122, 4020, para sistemas catalizadores

~~nc491~~

alternos ver también Hartwig, J. F. et al. Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 5553). También se requiere una base en la reacción, las selecciones normales son carbonato de sodio o potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, fosfato de potasio o una base amina terciaria tal como trietilamina, pero otros también son disponibles. La selección de los disolventes incluye THF dimetoxietano, dioxano, etanol, agua, y tolueno entre otros. Dependiendo de la reactividad de los socios de acoplamiento y los reactivos, la reacción puede ser conducida hasta el punto de ebullición de los solventes, o puede también ser acelerada bajo irradiación de microondas, si es necesario.

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

Esquema 2

nr 102

102

Se puede utilizar una estrategia alternativa para preparar el compuesto (4) cuando R_9 = hidrógeno. Esta estrategia conlleva acoplar bromuro (3) con un ácido pirrol borónico de fórmula (7) bajo condiciones como se describió anteriormente. El compuesto (8) puede entonces ser convertido en el nitrilo (9). Esto es llevado a cabo de manera más conveniente por la acción del clorosulfonilisocianato seguido por el tratamiento con DMF, aunque otros métodos también están disponibles. El grupo protector de t-butilcarbonato es entonces removido para proporcionar el producto (4), R_9 = H. Ver, esquema 2.

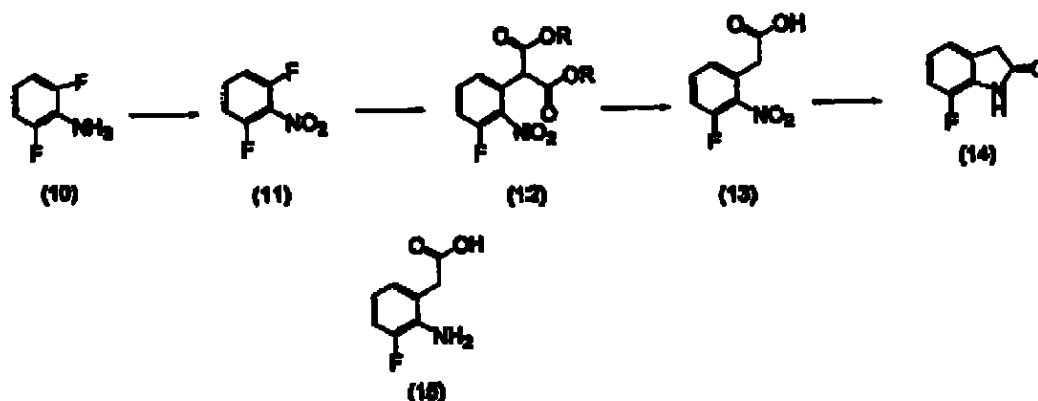
Cuando el oxindol (1) no está disponible comercialmente, este puede ser preparado de acuerdo con el esquema 3. Como un ejemplo, 2,6-difluoroanilina (10) se oxida para dar el compuesto (11) bajo la acción de un óxido un oxidante tal como perborato de sodio en ácido acético. El compuesto (11) es entonces convertido en el compuesto (12) por la adición de un malonato de dialquilo (normalmente dimetilo o dietilo) en la presencia de una base (hidruro de sodio o carbonato de alquilo) en un disolvente adecuado, normalmente DMF. El compuesto (12) entonces se hidroliza y se descarboxila para dar el compuesto (13) mediante tratar con un ácido acuoso fuerte (ácido clorhídrico). El compuesto (13) es entonces reducido (gas de hidrógeno y un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbono o al disolver un metal de reducción tal como estaño, zinc o hierro en ácido clorhídrico o acético). El producto recuperado es el oxindol (14). Si las condiciones son suaves, un ácido carboxílico intermedio (15) es algunas veces aislado. En este

caso el anillo puede ser cerrado bajo tratamiento con ácido para-toluenosulfónico en etanol hirviendo.

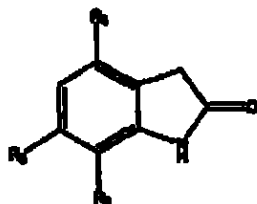
Alternativamente, los compuestos (1) a (3) pueden ser preparados de acuerdo con las vías descritas en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nos. 60/676,149 y 60/676,381, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Este procedimiento es también efectivo para otros patrones de sustitución, dado un material de partida sustituido correctamente (10).

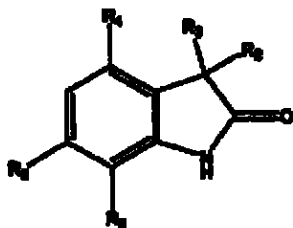
Esquema 3



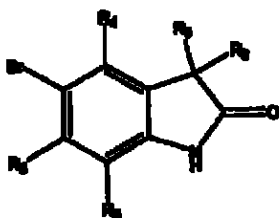
En una modalidad, los métodos de la presente invención se preparan por (a) alquilatar un oxindol opcionalmente sustituido; (b) brominar un producto de la etapa (a); y (c) acoplar el producto de la etapa (b) con un 2-cianopirrol. El oxindol opcionalmente sustituido es de la estructura, en donde R_4 a R_6 se describen anteriormente.



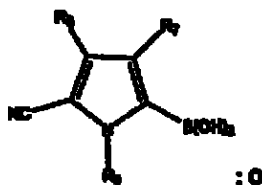
El producto de la etapa (a) es de la estructura, donde R_2 a R_6 son según definió anteriormente.



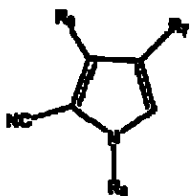
El producto de la etapa (b) es típicamente de estructura, donde R_2 a R_6 son según definió anteriormente:



El cianopirrol utilizado para preparar los 3,3 oxindoles sustituidos son de la estructura, en donde R_7 a R_9 son según se definió anteriormente.

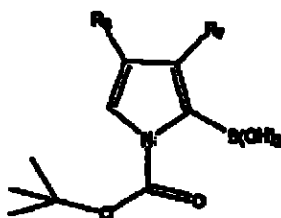


Alternativamente, el cianopirrol se prepara al hacer reaccionar diisopropilamida de litio, un tri-alquilborato, y un pirrol de la siguiente estructura, en donde R_7 a R_9 son como se define adelante.

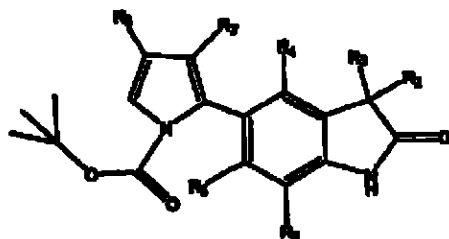


.. ~~no 105~~

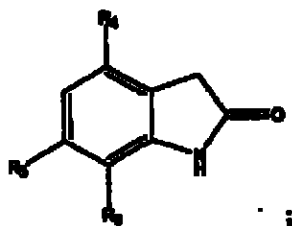
En otra modalidad, un método para preparar un compuesto de la presente invención incluye (a) acoplar un oxindol 5-bromo sustituido y un ácido pirrol borónico que contiene un grupo protector; (b) convertir el producto de la etapa a) al nitrilo; y (c) remover dicho grupo protector del producto de la etapa b). El ácido pirrol borónico es opcionalmente de estructura, en donde R_7 y R_8 son según se definió anteriormente.



Adicionalmente, el producto de la etapa (b) es de la estructura, donde R_2 a R_8 son según se definen más adelante.



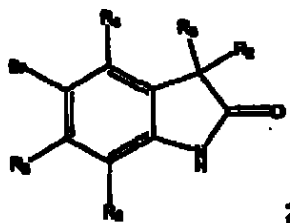
En una modalidad adicional, la presente invención suministra un método para preparar compuestos de la invención que incluye (a) alquilatar un oxindol opcionalmente sustituido de estructura, en donde R_4 a R_6 son según se definió anteriormente.



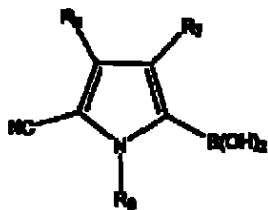
(b) brominar el producto de la etapa a) para formar un compuesto de la estructura, en donde R_2 a R_6 son como se definió anteriormente.

~~nn103~~

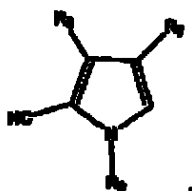
706



(c) acoplar el producto de la etapa b) con un 2-cianopirrol de estructura, en donde R_7 a R_9 son según se definió anteriormente.



Alternativamente, el producto de la etapa b) se acopla con un 2-cianopirrol cianopirrol que es el producto de la reacción de diisopropilamida de litio, un tri-alquilborato, y un pirrol de la siguiente estructura, en donde R_7 a R_9 son según definió anteriormente.



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

Los compuestos de esta invención pueden ser utilizados en métodos de contracepción, terapia de reemplazo hormonal y el tratamiento y/o prevención de enfermedad neoplásica benigna y

ppm? 702

maligna. Los usos específicos de los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen el tratamiento y/o la prevención de fibroides miometriales del útero, endometriosis, hipertrofia prostática benigna; carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, pituitaria, meningioma y otros tumores dependientes de hormonas, dismenorrea, sangrado uterino disfuncional; y síntomas de síndrome premenstrual; y trastorno disfórico premenstrual; síntomas relacionados con el ciclo, y para inducir amenorrea. Los usos adicionales de los antagonistas de receptor de progesterona actuales incluyen sincronización del estro en ganado.

El termino "síntomas relacionados con el ciclo" se refiere a síntomas físicos y fisiológicos asociados con un ciclo menstrual de una mujer que aumenta en la fase luteal del ciclo menstrual. Se ha reportado que la mayoría de las mujeres reportan experiencia en los síntomas relacionados con el ciclo. Los síntomas generalmente desaparecen después del inicio de la menstruación y el paciente esta libre de síntomas durante el resto de la fase folicular. La naturaleza cíclica de las variaciones de síntomas es característica de los síntomas relacionados con el ciclo.

Los síntomas relacionados con el ciclo ocurren en aproximadamente el 95% de las mujeres que experimentan algún cambio físico o de humor con sus ciclos menstruales. Solamente cerca de un tercio de aquellas mujeres experimentan síntomas relacionadas con el ciclo moderado a severo. Las mujeres varían en el número, tipo, severidad, y patrón de los síntomas antes de

la menstruación. Una cosa común a todos los tipos de síntomas relacionados con los ciclos es la disminución o eliminación de los síntomas en las dos semanas posteriores a la menstruación hasta la ovulación.

El término "síntomas relacionadas con el ciclo" se refiere a síntomas psicológicos (por ejemplo, cambio en su modo de ser, irritabilidad, ansiedad, carencia de concentración, o disminución en el deseo sexual) y síntomas físicos (por ejemplo, dismenorrea, suavización de los mamas, hinchazón, fatiga, y baja disminución de la alimentación) asociado con un ciclo menstrual en la mujer. Los síntomas relacionados con el ciclo ocurren después de la ovulación pero antes de menstruar y usualmente termina con un inicio del período menstrual o poco después de esto. Los síntomas relacionados con el ciclo incluyen, pero no se limitan a, dismenorrea, y síntomas relacionados con el ciclo moderado o severo.

Adecuadamente, los antagonistas de PR usados en la invención se formulan para administración por cualquier ruta adecuada que incluye, por ejemplo, transdérmica, mucosal, (intranasal, bucal, vaginal), oral, parenteral, etc., mediante cualquier dispositivo de suministro adecuado que incluye, por ejemplo, parches transdérmicos, cremas tópicas o geles tópicos, anillos vaginales, entre otros.

Cuando los compuestos se emplean para las utilidades anteriores, estos pueden ser combinados con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo,

disolventes, diluyentes y similares, y se pueden administrar oralmente en tales formas como tabletas, cápsulas, polvos dispersibles, gránulos o suspensiones que contienen, por ejemplo, entre cerca de 0.05 a 5% de agente de suspensión, jarabes, que contienen, por ejemplo, entre cerca de 10 a 50% de azúcar, y elixires que contienen, por ejemplo, entre cerca de 20 a 50% de etanol, y similares, o parenteralmente en la forma de soluciones inyectables estériles o suspensiones que contienen entre cerca de 0.05 a 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Tales preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, entre cerca de 25 a cerca de 90% del ingrediente activo en combinación con el vehículo, más usualmente entre cerca del 5% al 60% en peso.

La dosificación 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 resultados satisfactorios se obtienen cuando los compuestos de la invención se administran en una dosis diaria entre cerca de 0.5 a cerca de 500 mg/kg del peso del cuerpo del animal, preferiblemente dado en dosis divididas de una a cuatro veces en el día, o en una forma de liberación sostenida. Para la mayoría de mamíferos, la dosis diaria total está entre cerca de 1 a 100 mg, preferiblemente entre 2 a 80 mg. Las formas de dosificación adecuadas para el uso interno comprenden entre cerca de 0.5 a 500 mg del compuesto activo en mezcla íntima con un sólido o líquido como vehículo farmacéuticamente aceptable. Este régimen de dosificación puede ser ajustado para suministrar la respuesta terapéutica óptima.

Por ejemplo, varias dosis divididas se puede administrars ⁰²¹¹⁰ diariamente o la dosis puede ser reducida proporcionalmente según sea indicado por las exigencias de la situación terapéutica.

Estos compuestos activos se pueden administrar oralmente lo mismo que mediante vías intravenosa, intramuscular, o subcutánea. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los vehículos líquidos incluyen agua estéril, polietilenglicoles, tenso activos no iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, de maní y de césamo, como se usan apropiados a la naturaleza del ingrediente activo y a la forma particular de la administración deseada. Los adyuvantes usualmente empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas pueden ser incluidos ventajosamente, tales como agentes saborizantes, agentes de color, agentes preservativos, y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas desde el punto de vista facilidad de preparación y administración son las composiciones sólidas, particularmente tabletas, y cápsulas de llenado duras y de llenado líquido. La administración oral de los compuestos es deseable. Estos compuestos activos también se pueden administrar parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden ser preparadas en agua adecuadamente mezclada con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en

glicerol, líquido, polietilenglicoles y mezclas de ellos en aceite. Bajo condiciones usuales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de las soluciones o dispersiones estériles inyectables. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado que facilite la salida de la habilidad de jeringa. Esta debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquidos), mezclas adecuadas de ellos y aceite vegetal.

En una modalidad, la presente invención suministra regímenes cíclicos que involucran la administración de un antagonista de PR de la invención solamente. 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. Particularmente las progestinas deseables se pueden seleccionar entre aquellas descritas en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,355,648; 6,521,657; 6,436,929; 6,540,710; y 6,562,857 y la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2004-0006060-A1. Todavía otras progestinas son conocidas en la técnica

y se pueden seleccionar fácilmente. En otra modalidad, la presente invención suministra regimenes de combinación con el agonista PR (es decir, progestina) de 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 que se llevan 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 la administración de no progestinas, estrógenos o anti progestinas. Ver, por ejemplo, los regimenes descritos en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nos. 60/585,883 y 60/676,135, que se incorporan aquí como referencia.

Los regimenes descritos aquí pueden utilizarse para la contracepción, o para cualquiera de las otras indicaciones descritas aquí. Donde la administración es para la contracepción, y las composiciones pueden ser formuladas en unidades de dosificación oral.

Cuando se utiliza para contracepción, los antagonistas de PR de la invención se pueden administrar a una hembra de edad cercana a la niñez, sola o en combinación con un estrógeno. Para los primeros 14 a 24 días del ciclo, se administra un agente, deseablemente en un rango de dosificación igual en actividad progestacional a cerca de 35 µg a cerca de 150 µg de levonorgestrel por día, y más deseablemente igual en actividad cerca de 35 µg hasta cerca de 100 µg de levonorgestrel por día.

Un antagonista de PR puede entonces ser administrado solo o en combinación con un estrógeno durante un periodo de 1 a 11 días para iniciar sobre cualquier día del ciclo entre el día 14 y 24. La antiprogestina de estas combinaciones se puede administrar en una dosis desde cerca de 2 µg a cerca 50 µg por día y el estrógeno puede ser administrado en una dosis entre cerca de 10 µg a cerca 35 µg por día. En una administración oral, un empaque o kit que contiene 28 tabletas incluirá una tableta de placebo en aquellos días en donde el antagonista de PR de la invención o la progestina o estrógeno no se administra.

En una modalidad de esta invención, los compuestos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con estrógenos durante los 18 a 21 días 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 los días 1 a 7. El estrógeno a ser usado en combinaciones y formulaciones de esta invención es deseablemente etinilestradiol.

Los agentes progestacionales útiles con esta invención, incluyen, pero no se limitan a, tanaproget, levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, 3-cetodesogestrel, noretindrona, gestodona, acetato de noretindrona, norgestimato, osaterona, acetato de ciproterona, trimegestona, dienogest, drospirenona, nomegestrol, o (17-deacetil) norgestimato. Entre las progestinas deseables para uso en las combinaciones de esta invención están levonorgestrel, gestodeno y trimegestona.

Ejemplos de regimenes administrados oralmente de esta invención, durante un ciclo de 28 días incluyen la administración del agente progestacional solamente durante los primeros 21 días en una dosis diaria igual en actividad progestacional hasta cerca de 35 a cerca de 100 µg de levonorgestrel. Un compuesto antagonista de PR de esta invención puede ser administrado en una dosis diaria desde cerca de 2 a 50 mg desde el día 22 al día 24, seguido por la no administración o administración de un placebo durante los días 25 a 28. Es más deseable que las dosificaciones diarias de cada ingrediente activo relevante sean incorporadas en unidades de dosificación diaria combinadas o únicas, totalizando 28 unidades diarias para un ciclo de 28 días.

En otro régimen, un agente progestacional puede ser coadministrado durante los primeros 21 días en una dosis diaria igual en actividad progestacional desde cerca de 35 a cerca de 150 µg de levonorgestrel, deseablemente igual en actividad desde cerca de 35 a cerca 100 µg de levonorgestrel, con un estrógeno, tal como etinilestradiol, en un rango de dosis diaria de cerca de 10 a cerca 35 µg. Esto puede ser seguido como se describió anteriormente con un antagonista de PR de la invención administrada en una dosis diaria desde cerca de 2 a 50 mg desde el día 22 al día 24, seguido por la no administración o la 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, por ejemplo, levonorgestrel, administrado en una dosis diaria igual en actividad progestacional desde cerca de 35

a cerca 100 µg de levonorgestrel, y un estrógeno, tal como etinilestradiol, en una dosis diaria de cerca de 10 a cerca de 35 µg. Esto es seguido sobre los días 22 a 24 por una coadministración de un antagonista de PR de la invención (2 a 50 mg/día) y un estrógeno, tal como etinilestradiol, en una dosis diaria desde cerca de 10 a cerca 35 µg. Desde el 25 al día 28, este régimen puede ser seguido por la 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 son diseñados deseablemente para administración oral diaria durante un ciclo de 28 días, deseablemente para una administración oral por día, y organizados de modo que se indique una formulación oral única o combinación de formulaciones orales que deben ser tomadas en cada día del ciclo de 28 días. Deseablemente, cada kit incluirá tabletas orales que deben ser tomadas en cada uno de los días especificados, deseablemente una tableta oral contendrá cada uno de las dosificaciones diarias combinadas indicadas.

De acuerdo con los regímenes descritos anteriormente, un kit de 28 días puede comprender (a) una fase inicial desde las unidades de dosificación 14 a 21 de un agente progestacional igual en actividad progestacional a cerca de 35 a cerca 150 µg de levonorgestrel, deseablemente igual en actividad progestacional entre cerca de 35 a cerca de 100 µg levonorgestrel; (b) una segunda fase desde el día 1 a 11 de unidades de dosificación diaria de un compuesto antagonista PR de esta invención, cada

unidad de dosificación diaria contiene un compuesto antiprogestina en una dosificación diaria desde cerca de 2 a 50 mg; y (c) opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable 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 dosificación para 21 días según se describió en el pasaje precedente, una segunda fase de unidades de dosificación para 3 días para los días 22 a 24 de un compuesto de antagonista de PR de esta invención y una tercera fase opcional de 4 unidades diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los días 25 a 28.

En otra modalidad, un régimen de empaque de un ciclo de 28 días o kit de esta invención, contiene, una primer fase de desde los días 18 a 21 de unidades de dosificación diaria, y más deseablemente, 21 días, según se describió en los pasajes precedentes, y, adicionalmente incluye, como un estrógeno, etinilestradiol en un rango de dosis diaria desde cerca de 10 a cerca de 35 µg; una segunda fase de unidades de dosificación diaria de los días 1 a 7, y deseablemente, 4 unidades de dosificación diarias, como se describió anteriormente, y un placebo opcional para cada uno de los días restantes 0-9, o cerca de 4 días, en el ciclo de 28 días en que no se administra ningún agente progestacional, estrógeno o antiprogestina.

Un régimen de empaque de 28 días adicional o kit de esta invención comprende (a) una primera fase de unidades de

no 117

dosificación diaria de 18 a 21 cada una contiene un agente progestacional de esta invención en una dosis diaria igual a en actividad progestacional a cerca de 35 hasta 150 μg levonorgestrel, deseablemente igual en actividad a cerca de 35 hasta cerca de 100 μg de levonorgestrel, y etinilestradiol en un rango de dosis diaria de cerca de 10 a cerca de 35 μg ; (b) una segunda fase desde unidades de dosificación diarias de los días 1 a 7, cada unidad de dosificación diaria contiene una antiprogestina de esta invención en una concentración entre 2 a 50 mg y etinilestradiol en una concentración entre cerca de 10 a cerca de 35 μg ; y (c) opcionalmente, un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada de los 0-9 días restantes en el ciclo de 28 días en que ningún agente progestacional, estrógeno o antiprogestina es administrado.

En una modalidad, el empaque o kit ya descrito comprende una primer fase de unidades de dosificación diaria para 21 días; una segunda fase de unidades de dosificación diarias para 3 días para los días 22 a 24, cada unidad de dosificación contiene una antiprogestina de esta invención en una concentración de desde 2 a 50 mg y etinilestradiol en una concentración entre cerca de 10 a cerca 35 μg ; y opcionalmente, una tercera 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 y kits anteriormente descritos, es deseable que la dosificación diaria de cada componente farmacéuticamente activo del régimen permanezca fijo en cada fase particular en la cual es administrado. También debe entenderse

p0118

que las unidades de dosificación diaria se deben administrar en el orden descrito, con la primera fase seguida en orden por la segunda y tercera fase. Para ayudar a facilitar el desempeño con cada régimen también es deseable que los kits contengan el placebo descrito para los días finales del ciclo. Todavía es más deseable que cada empaque o kit comprenda un empaque farmacéuticamente aceptable que tenga indicadores para cada día del ciclo de 28 días, tal como un empaque blister marcado o dispensador de dial conocidos en la técnica.

Como se usa aquí, los términos agente anti progestacional, anti progestinas y antagonistas de receptor de progesterona se pueden entender como sinónimos. Similarmente, las progestinas, los agentes progestacionales y los agonistas de receptor de progesterona deben entenderse que se refieren a compuestos con la misma actividad.

Estos regímenes de dosificación se pueden ajustar para suministrar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas de cada componente se puede administrar diariamente o la dosis puede ser incrementada proporcionalmente o reducida proporcionalmente según sea indicado por las exigencias de la situación terapéutica. En las descripciones aquí, la referencia a una unidad de dosis diaria también puede incluir unidades divididas que se administran durante el curso de cada día del ciclo contemplado.

Las composiciones farmacéuticas deseables desde el punto de vista de facilidad de preparación y administración son las

composiciones sólidas, particularmente tabletas y capsulas llenas duras o llenas con líquido. La administración oral del los compuestos deseable.

Estos compuestos activos también pueden ser administrados vía un anillo vaginal. Adecuadamente, el uso del anillo vaginal es temporizado al ciclo de 28 días. En una modalidad, el anillo se inserta dentro de la vagina y este permanece en su lugar durante 3 semanas. Durante la cuarta semana, el anillo vaginal se remueve y la menstruación ocurre. La siguiente semana se inserta un nuevo anillo que se lleva durante otras tres semanas hasta que es tiempo para el siguiente periodo. En otra modalidad, el anillo vaginal se inserta semanalmente, y es reemplazado durante tres semanas consecutivas. Luego, siguiendo una semana sin anillo, un nuevo anillo se inserta para iniciar un nuevo régimen. Todavía otra modalidad, el anillo vaginal se inserta durante periodos más largos o más cortos de tiempo.

Para el uso en el anillo vaginal, un compuesto antagonista de PR se formula en una manera similar a la descrita para compuestos contraceptivos previamente descritos para suministro vía anillo vaginal. Ver, por ejemplo, la 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 son suministrados vía un parche transdérmico. Adecuadamente, el uso del parche es temporizado al ciclo de 28 días. En una modalidad como el parche es aplicado vía un adhesivo adecuado sobre la piel, el cual permanece en su lugar durante 1

nn120

semana y es reemplazado semanalmente para un periodo total de 3 semanas. Durante la cuarta semana no se aplica ningún parche y la menstruación ocurre. La siguiente semana un nuevo parche es aplicado y es llevado para iniciar un nuevo régimen. En todavía otra modalidad, el parche permanece en su lugar por periodos de tiempo más largos o más cortos.

La invención suministra adicionalmente unos kits o dispositivos de suministro que contienen los compuestos de la invención para una variedad de otros usos terapéuticos como se describe aquí que incluyen, por ejemplo, terapia de reemplazo hormonal, el tratamiento y/o prevención de enfermedades neoplásicas benignas y malignas o síntomas relacionados con el ciclo. Tales kits contienen componentes en adición a los compuestos de la invención, incluyendo, por ejemplo, instrucciones para el suministro de los compuestos de la invención, diluyentes, frascos, jeringas, empaques, entre otros elementos. Tales kits pueden opcionalmente ser adaptados para la aplicación seleccionada, por ejemplo, terapia de reemplazo hormonal, tratamiento y/o prevención de fibroides miometriales del útero, endometriosis, hipertrofia prostática benigna; carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, pituitaria, meningioma y otros tumores dependientes de hormonas, síntomas relacionados con el ciclo, o la sincronización del estro en el material vivo.

Los siguientes ejemplos se suministran para ilustrar la invención y no limitan el alcance de la misma. Aquellos versados en la técnica podrán notar que aunque los reactivos específicos y

condiciones específicas se describen en los siguientes ejemplos, se pueden hacer modificaciones que son involucradas por el espíritu de alcance de la invención.

EJEMPLOS

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

A. 2,6-difluoronitrobenzeno

2,6-Difluoroanilina (11.0 g, 85 mmol) en ácido acético glacial (50 mL) se agrega lentamente a una suspensión agitada de tetrahidrato de perborato de sodio (65 g, 422 mmol) en ácido acético glacial (250 mL) a 80°C. La temperatura se mantiene entre 80-90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se vierte en agua y se extrae doble vez con dietil éter, las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución se diluye de bicarbonato de sodio, secada (MgSO₄) y evaporadas. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (Hexano:THF, 9: 1) y el producto se lava con hexano para proporcionar 2,6-difluoronitrobenzeno (7.0 g) el cual se utiliza sin ningún examen adicional.

B. Dimetil éster de ácido 2-(3-Fluoro-2-nitro-fenil)-malónico

A una solución de 2,6-difluoronitrobenzeno (5.0 g, 31.44 mmol) en DMF seco (50 mL) se agrega carbonato de potasio (4.41 g, 32 mmol) y dimetilmalonato (3.6 mL, 31.44 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 65°C y agitada durante 24 horas.

. . 00122

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza con HCl acuso diluido y se extrae con dietil éter, secada (MgSO_4), y concentrada en vacío. La cristalización de hexano/acetato de etilo (95/5), dio dimetil éster de ácido 2-(3-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico (4.6 g, 54 %).

HRMS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_6$, 271.0492; encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 272.0576.

C. Ácido (3-Fluoro-2-nitro-fenil)-acético

Dimetil éster de ácido 2-(3-Fluoro-2-nitro-fenil)-malónico (12 g, 44 mmol) en 200 mL ácido clorhídrico 6N (6N, 200 mL) se calienta bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 250 mL de agua y se extrae con dietil éter, secada (MgSO_4), y concentrada en vacío. La cristalización de hexano/acetato de etilo (95/5), dio ácido (3-fluoro-2-nitro-fenil)-acético (7.6 g, 54%) el cual fue usado sin ningún examen adicional.

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

Ácido (3-fluoro-2-nitro-fenil)-acético (9.6 g, 48 mmol) se disuelve en ácido acético (100 mL) y se hidrogenó sobre 10% de paladio sobre carbono (1.3 g), a 50 psi durante 24 horas. El catalizador se remueve por filtración a través de un reactivo de Celita® y el disolvente se evapora. La mezcla luego se disuelve en etanol (100 mL), se agregó ácido para-toluenosulfónico (50 mg) y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría, vertida en agua, se extrae con acetato de etilo, secada (MgSO_4), y evaporada. El sólido se tritura con hexano/acetato de etilo (95/5) para proporcionar 7-fluoro-1,3-

dihidro-indol-2-ona (6 g, 83%). HRMS: calculado para C_9H_8FNO , 151.0433; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 152.0515

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

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

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

Se disuelve 7-Fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (4.1 g, 22.9 mmol) en diclorometano (100 mL) y ácido acético (2 mL) a temperatura ambiente. Se agrega bromo (1.2 mL, 23 mmol) y la solución se le permite agitarse durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en solución de tiosulfato de sodio, se extrae con dietiléter, se seca ($MgSO_4$), se evapora y el producto se tritura con hexano para dar 5-bromo-7-fluoro-3, 3-dimetil-1, 3-dihidro-2H-indol-2-ona (4.84g, 82 %): HRMS: calculado para $C_{10}H_9BrFNO$, 256.9852; encontrado (ESI, $[M-H]^-$), 255.9781.

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

5-Bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (5.16 g, 20.0 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirroleborónico (5.4 g, 36 mmol), KF (3.83 g, 66 mmol), y aducto de monocloroformo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (516 mg, 0.500 mmol) se agrega a un frasco de fondo redondo de 200 mL bajo nitrógeno. El frasco se sella y se purga con nitrógeno durante 5 min. Se agrega THF (50 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 min adicional. Se agrega una solución de tri-t-butilfosfina (10% en peso en hexano) (2.97 mL, 1.00 mmol) por vía de una jeringa y la mezcla se agita vigorosamente a 25°C durante 5 h. la mezcla se diluye con 250 mL de EtOAc, se filtra a través de un tapón de gel de sílice, se lava vigorosamente con 200 mL de EtOAc y se concentra para dar un producto semisólido café/negro crudo. La purificación por cromatografía flash (20% acetona/hexano) dio el compuesto del título (4.5 g, 80%) como un sólido blancuzco. HRMS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$, 283.1121; encontrado (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$, 282.1034

HPLC analítico: Mayor = 98.9% a 210-370 nm ventana = 99.2% a 286nm (max. abs) RT = 8.7 min, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, sostenido 4 min, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm.

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

A. Dimetil éster de ácido 2-(2-Fluoro-6-nitro-fenil)-malónico

A una solución de 2,3-difluoronitrobenzeno (9 g, 56 mmol) en DMF se agrega carbonato de potasio (13.8 g, 100 mmol) y dimetilmalonato (6.88 mL, 60 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 65°C y se agita durante 24 horas. La mezcla se enfría, se neutraliza con HCl diluido y se extrae con dietil éter, las capas orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran en vacío. El producto crudo se recristaliza a partir de hexano/acetato de etilo (95/5), y filtrado para proporcionar dimetil éster de ácido 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-malónico (6.6 g, 43%).

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

Dimetil éster de ácido 2-(2-Fluoro-6-nitro-fenil)-malónico (6.5 g, 23.98 mmol) fue puesto bajo reflujo en 200 mL de ácido clorhídrico 6N durante 24 horas. El sólido se recolecta por filtración por succión, y secado para dar 3.3 g, 54% producido del compuesto titulado.

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

Ácido (2-fluoro-6-nitrofenil)acético (3.3g, 16.6 mmol) se disuelve en ácido acético (20 mL) e hidrogenado sobre paladio sobre carbono (10%, 0.5 g) a 50 psi durante 24 horas. El catalizador se remueve por filtración a través de un reactivo de Celita®, el cual se lava con metanol, y los orgánicos combinados fueron entonces evaporados. La mezcla de reacción fue entonces disuelta en etanol (100 mL), luego se agrega 50 mg de ácido para-toluenosulfónico, y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El sólido

p0126

se tritura con hexano/acetato de etilo (95/5) para dar 1.7 g, 67% de 4-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona: HRMS $[M+H]^+ = 152.0515$

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

4-Fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3.4 g, 22.5 mmol) y cloruro de litio (2.7 g, 60 mmol) se disuelve en THF (100 mL). La solución fue entonces enfriada a -78°C y se agrega n-butilitio (7 mL, 2.5M en hexanos, 15 mmol) lentamente durante un periodo de 15 minutos. Se agrega yoduro de metilo (3.08 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 en vacío. La cromatografía flash (SiO_2 , Hexano/acetato de etilo 9/1 entonces 8/2) dio 4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1.0 g, 25%)

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

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

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

n 0127

5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1.25g, 4.86 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.4g) se disuelven en etilen glicol dimetil éter (40 mL) y se agitan durante 15 minutos. Se agrega ácido N-metil-5-cianopirroleborónico (2.0 g, 13.33 mmol) y carbonato de potasio (3.48, 25 mmol) seguido por agua (20 mL) y la mezcla se calienta bajo reflujo (24 horas). La mezcla entonces se vierte en agua, neutralizada con ácido clorhídrico diluido, y se extrae con acetato de etilo. El disolvente se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra en vacío. La cromatografía flash; SiO₂, Hexano/THF 9/1 entonces 7/3 dio 5-(4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.060g, 5%): HRMS: calculado para C₁₆H₁₄FN₃O, 283.1121; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 284.1121.

HPLC analítico: Tiempo de retención = 8.8 min, pureza = 100 % a 210- 300 nm y 100% a 274 nm (absorción máxima), 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, sostenido 4 min, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm.

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

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

7-Fluorooxindol (1.28 g, 8.50 mmol) y cloruro de litio (0.899 g, 21.3 mmol) se suspenden en 80 mL de THF y enfrían a 0°C. Se agrega lentamente n-Butilitio (8.5 mL, 16.9 mmol), y la mezcla se agita durante 20 min, y luego se agrega dibromoetano

(0.73 mL, 8.5 mmol). La mezcla se calienta a 25°C y se agita durante 16 h. La reacción se apaga con NH₄Cl acuoso saturado y se diluye con éter. Los orgánicos se lavaron con agua, solución salina, secado sobre MgSO₄, y concentrado. La cromatografía flash (10% acetona/hexano) proporcionó 0.54 g (36%) de 7'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1H)-ona como un sólido blanco:

HRMS: calculado para C₁₀H₈FNO, 177.0590; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 178.0659

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

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

7'-Fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona (0.54 g, 3.05 mmol) se disuelven en 20 mL de CH₂Cl₂ y acetato de sodio (0.28 g, 3.36 mmol) se agregan luego seguido por bromo (0.173 mL, 3.36 mmol). La mezcla se agita a 25°C durante 16 h y luego se diluye con éter y se lava con Na₂S₃O₃, bicarbonato de sodio, agua, solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. La purificación por cromatografía flash (15% acetona/hexano) proporcionó 5'-Bromo-7'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2' (1'H)-ona (0.64 g, 82%) como un sólido blanco:

HPLC analítico: tiempo de retención 8.4 min, 210-370nm el instrumento Xterra RP18, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm 40 C 85/15-5/95

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

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

5'-Bromo-7'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0.60 g, 2.3 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-pirroleborónico (0.63 g, 4.2 mmol), KF (0.44 g, 7.6 mmol), y Pd-(dba)₃ monocloroformo aducto (60 mg, 0.058 mmol) se agregan a un frasco y luego se purgan con nitrógeno. Se agrega THF (5.5 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 min. Una solución de tri-*t*-butilfosfina (10% en peso en hexanos) (0.342 mL, 0.115 mmol) se agrega mediante una jeringa y la mezcla se agita vigorosamente a 25°C durante 2.5 h. La mezcla se diluye con 100 mL de EtOAc y se filtra mediante un tapón de gel de sílice y se concentra. La purificación por cromatografía flash (25% acetona/hexano) proporcionó el compuesto titulado (0.53 g, 83%) como un sólido blanco. MP 228-231 °C.

HPLC analítico: tiempo de retención 8.6 min, 210-370nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 µ, 150 x 4.6 mm 40°C, 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, sostenido 4 min 1.2 mL/min 5 µL de inyección.

EJEMPLO 4: 5-(7-Fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

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

7-Fluorooxindol (1.51 g, 10 mmol) y cloruro de litio (1.06 g, 25 mmol) se suspenden en 30 mL de THF y se enfría a 0°C. Se agrega lentamente *n*-Butilitio (10 mL, 20 mmol) y la mezcla se agita durante 20 min. Se agrega yodometano (1.24 mL, 20 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora y luego se calienta a 25°C y se agita durante 16 h. La reacción se apaga con NH₄Cl acuoso saturado y se diluye con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua, NaCl acuoso saturado, secada sobre MgSO₄, y se concentra. La cromatografía flash (5% acetona/hexano) proporcionó el compuesto titulado 0.12 g (7%) como un sólido blanco.

HRMS: calculado para C₁₁H₁₂FNO, 193.0903; encontrado (ESI, [MH+H]⁺), 194.0976;

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

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

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

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

. 20131

(Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, sostenido 4 min 1.2 mL/min 5 μ L de inyección.

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

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

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

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

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

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

Un frasco se carga con 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1.0 g, 3.5 mmol), ácido 1-terc-butoxicarbonil-2-pirroleborónico (1.12 g, 5.3 mmol), KF (0.67 g, 11.5 mmol), y el aducto de monocloroformo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54 mg, 0.053 mmol) y se coloca bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega THF (8 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 min. $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (10% en peso. solución en hexano 0.370 mL, 0.126 mmol) se agrega mediante una jeringa y la mezcla se agita a 25°C durante 16 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se filtra mediante un tapón de gel de sílice y se concentra. La purificación por cromatografía flash (500 mL 25% hexano/ CH_2Cl_2 y luego 500 mL 100% CH_2Cl_2 y luego 500 mL 5% de acetato de etilo/ CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto titulado (1.06 g, 88%) como cristales sin color.

HRMS: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{H}$, 345.16145; encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 345.1629.

HPLC analítico: tiempo de retención 10.0 min, 210-370nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm 40°C 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, sostenido 4 min 1.2 mL/min 5 μ L de inyección.

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

A una solución agitada de 2-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 2.9 mmol) se agrega clorosulfonilisocianato (0.28 mL, 3.2 mmol). La mezcla se agita a 25°C durante 2 h y luego se agrega DMF (0.21 mL, 2.9 mmol) y la mezcla se agita durante 1 h adicional. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con

. ~~nc122~~ 133

NaHCO₃, agua, NaCl acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. La cromatografía flash (2% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0.23 g (21%) el compuesto titulado como un sólido blanco.

HRMS: calculado para C₂₀H₂₀FN₃O₃ + H, 370.15670; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 370.1554.

HPLC analítico: tiempo de retención 9.5 min, 210-370nm, el instrumento Xterra® RP18, 3.5 μ, 150 x 4.6 mm 40°C 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min, sostenido 4 min 1.2 mL/min 5 μL de inyección.

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

2-ciano-5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.18 g, 0.50 mmol) se disuelve en 10 mL de dimetilacetamida y la solución se calienta a 180°C durante 1h. La mezcla se enfría, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, NaCl acuoso saturado, secada sobre MgSO₄, y se concentra. La cromatografía flash (25% acetona/hexano) proporcionó 0.121 g (91%) del compuesto titulado como un sólido blanco.

HRMS: calculado para C₁₅H₁₂FN₃O + H, 270.10426; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 270.1053.

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

734

EJEMPLO 6: Procedimiento general para la alquilación de 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

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

Los compuestos se caracterizan por la espectrometría de masa de alta resolución y HPLC. Las condiciones del HPLC usadas fueron: una columna RP18 Xterra®, 3.5 µ, 150 x 4.6 mm, velocidad de flujo 1.2 mL/min, compensación de fase móvil 85/15-5/95 (Amnion. Form. Buff. pH=3.5/ACN+MeOH); Detección: 210-370 nm

Los siguientes compuestos se preparan por este procedimiento:

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

Cantidad obtenida: 0.087 g

Agente de alquilación: bromoacetato de metilo
(0.047 mL)

Pureza del HPLC analítico: 99.7 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 9.2 minutos

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

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

Cantidad obtenida: 0.0723 g

Agente de alquilación: yoduro de etilo (0.040 mL)

Pureza del HPLC analítico: 99.9 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 9.8 minutos.

HRMS: calculado para $C_{19}H_{18}FN_3O + H$, 312.15067; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 312.1524; ($\delta = 6$ ppm)

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

Cantidad obtenida: 0.050 g

Agente de alquilación: bromuro de propargilo (0.045 mL)

Pureza del HPLC analítico: 95.9 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 9.5 minutos

HRMS: calculado para $C_{19}H_{16}FN_3O + H$, 322.13502; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 322.135

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

Cantidad obtenida: 0.041 g

Agente de alquilación: bromuro de fenetilo (0.067 mL)

Pureza del HPLC analítico: 100 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 10.8 minutos

HRMS: calculado para $C_{24}H_{22}FN_3O + H$, 388.18197; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 388.1806

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

Cantidad obtenida: 0.0766 g

Agente de alquilación: bromuro de bencilo (0.059 mL)

Pureza del HPLC analítico: 100 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 10.5 minutos

HRMS: calculado para $C_{23}H_{20}FN_3O + H$, 374.16632; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 374.1685; (delta = 6 ppm)

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

Cantidad obtenida: 0.070 g

Agente de alquilación: yodo propano (0.049 mL)

Pureza del HPLC analítico: 100 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 10.3 minutos

HRMS: calculado para $C_{19}H_{20}FN_3O + H$, 326.16632; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 326.1652

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

Cantidad obtenida: 0.0662 g

Agente de alquilación: 2-metilyodopropano (0.060 mL)

Pureza del HPLC analítico: 100 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 10.6 minutos

HRMS: calculado para $C_{20}H_{22}FN_3O + H$, 340.18197; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 340.1838

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

Cantidad obtenida: 0.055 g

Agente de alquilación: yoduro de isopropilo (0.049 mL)

Pureza del HPLC analítico: 98.8 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 10.3 minutos

HRMS: calculado para $C_{19}H_{20}FN_3O + H$, 326.16632; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 326.1661

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

Cantidad obtenida: 0.077 g

Agente de alquilación: yoduro de alilo (0.045 mL)

Pureza del HPLC analítico: 99.6 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 9.9 minutos

~~no 128~~

738

HRMS: calculado para $C_{19}H_{18}FN_3O + H$, 324.15067;
encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 324.1512

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

Cantidad obtenida: 0.0037 g

Agente de alquilación: yoduro de ciclohexilo
(0.064 mL)

Pureza del HPLC analítico: 94.3 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 11.2
minutos

HRMS: calculado para $C_{22}H_{24}FN_3O + H$, 366.19762;
encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 366.1978

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

Cantidad obtenida: 0.034 g

Agente de alquilación: yoduro de ciclopentilo
(0.057 mL)

Pureza del HPLC analítico: 100 %

Tiempo de retención del HPLC analítico: 10.9
minutos.

HRMS: calculado para $C_{21}H_{22}FN_3O + H$, 352.18197;
encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 352.184; (δ = 6 ppm)

EJEMPLO 7: FARMACOLOGÍA

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

. 00123 739

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

Las moléculas de la presente invención se anticipan como activas en el modo antagonista del Ensayo de fosfatasa alcalina T47D en concentraciones de 3 μ M o inferiores.

1. Reactivos:

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

Amortiguador de ensayo 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. Tratamiento y Cultivo Celular

Se descongelan células T47D congeladas en un baño de agua a 37°C y se diluye a 280000 células/mL en medio de cultivo. A cada pozo en placas de 96 pozos (Falcon, Becton Dickinson Labware), se agrega 180 μ l de suspensión celular se diluye. 20 mL de referencia o compuestos de ensayo diluidos en el medio de cultivo se agrega luego a cada pozo. Cuando se ensaya para actividad antagonista de progestina, compuestos de ensayo o antiprogestinas de referencia se agrega en la presencia de 1 nM

.. no 140 140

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 pozo se ensayará a 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, se ensayarán compuestos activos en ensayos de respuesta de dosis para determinar el EC₅₀ y el IC₅₀.

3. *Ensayo de la enzima de fosfatasa alcalina:*

Al final del tratamiento, el medio se remueve de la placa. Cincuenta µl del amortiguador de ensayo y se agrega a cada pozo. Las placas son agitadas en un agitador de placas de título durante 15 min. Entonces 150 µl del amortiguador de ensayo 2 se agrega a cada pozo. Se toman mediciones de densidad óptica en intervalos de 5 min durante 30 min en un ensayo de longitud de onda de 405 nM.

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

Para referencia y compuestos de ensayo, una curva de respuesta de dosis se genera para dosis versus el índice de reacción de enzima (pendiente). Se utilizan datos transformados por raíz cuadrada para análisis de variancia y ajuste de curva de respuesta de dosis no lineal para modos agonista y antagonista. Se utiliza el pesado Huber para pesar los efectos de los valores extremos. Se calculan los valores EC₅₀ o IC₅₀ de los valores transformados. Se utiliza el software JMP (SAS Institute, Inc.)

~~nó 41~~ 141

para análisis de una vía de variancia y análisis de respuesta de dosis lineal no 4 en estudios de respuesta de dosis y dosis única.

5. Compuestos de Referencia:

Las progastinas de referencia son progesterona y trimegestona y el RU486 es la antiprogestina de referencia. Todos los compuestos de referencia están en curva de respuesta de dosis completa y se calculan los valores EC₅₀ y IC₅₀.

Ensayo de la fosfatasa alcalina en células T47D

Nombre Químico	IC ₅₀ (nM)
5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-5'-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	2.75
5-(4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	30
5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	5.4
5-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	109
5-(7-fluoro-2-oxo-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	22.3
5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	10.8
5-(3,3-dietil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	4.95
5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-5'-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	3.2
terc-butil-2-ciano-5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato	125
5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	107
5-(4'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	7.8
Metil-[5-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-7-fluoro-3,3-dimetil-2-	48

nn142

142

oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il] acetato	
5-(1-etil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	29.5
5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-prop-2-yn-1-il-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	30
5-[7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-(2-fenilotil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	350.7
5-(1-benzil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	164.3
5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	28.5
5-(7-fluoro-1-isobutil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	29.9
5-(7-fluoro-1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	13
5-(1-ail-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	4.5
5-(1-ciclohexil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	193.9
5-(1-ciclopentil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	25.2

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 deciduización uterina de ratas y comparar las potencias relativas de varios compuestos de ensayo.

1. Métodos y Reactivos

Se disuelven los compuestos de ensayo en 100% de etanol y se mezclan con aceite de maíz (vehículo). La solución madre de los compuestos de ensayo en aceite (Mazola™) se preparan luego al calentar la mezcla (~80°C) para evaporar 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 los animales. No se encuentra diferencia en la respuesta decidual cuando se comparan estos dos vehículos.

2. Animales

Ratas Sprague-Dawley hembras maduras ovariectomizadas (~60 días de edad y 230g) se obtienen de Taconic (Taconic Farms, NY) luego de cirugía. La ovariectomía se desarrolla al menos 10 días de tratamiento para reducir los esteroides sexuales circulantes. Los animales se alojan en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad y se les da se concentra 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 vehículo de 0.2 mL se administran por inyección subcutánea en la nuca o el cuello o por alimentación forzada utilizando 0.5 ml. Los animales se tratan una vez diariamente durante siete días. Para ensayar antiprogestinas, se le da a los animales los compuestos de ensayo y una dosis EC_{50} de progesterona (5.6mg/kg) durante el período completo de tratamiento. Un grupo de animales que reciben la dosis EC_{50} de progesterona solo sirve como un control positivo.

4. Dosificación

Las dosis se preparan basados en el peso promedio corporal del grupo mg/kg. En todos los estudios, un grupo de control que recibe el vehículo se incluye. La determinación de

n2144 744

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, la decidualización se induce uno de las trompas uterinas de ratas anestesiadas al raspar el epitelio luminal antimesometrial con la punta de una aguja 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 por asfixia de CO y se mide peso corporal. Se remueve el útero y se remueve la grasa. Las trompas uterinas de control (trompa C) y decidualizada (trompa D) se pesan en forma separada.

6. *Análisis de Resultados*

En el modo agonista, el incremento en peso de las trompas uterinas decidualizadas se calcula por la trompa D/trompa C y se utiliza transformación logarítmica para maximizar la normalidad y homogeneidad de la varianza. Se utiliza el M-estimador Huber para pesar las observaciones periféricas transformadas para ambos ajustes de curva de respuesta de dosis y análisis de una vía de varianza (ANOVA). Se calcula el EC₅₀ del valor transformado. En el modo antagonista, una transformación de raíz cuadrada en respuestas brutas (trompa D/trompa C) se recomienda al utilizar la transformación Box-Cox de máxima probabilidad. Se utiliza el peso Huber para pesar las

observaciones periféricas transformadas para ajuste de curva de respuesta de dosis y ANOVA de una vía. Se calcula el IC_{50} de valores retransformados. Se utiliza software JMP (SAS Institute, Inc.) para análisis de respuesta de dosis no lineal y ANOVA de una vía.

7. *Compuestos de Referencia*

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

C. *Inducción menstrual en monos cinomolgus*

1. *Diseño Experimental*

Se determinan los efectos de los compuestos administrados sea en dosis única o en un paradigma de respuesta-dosis contra el control apropiado (vehículo solo). Cuando un compuesto es ensayado en una dosis única, un grupo de cuatro animales será usado para la dosis. En el estudio de respuesta de dosis, cada experimento involucra hasta 5 grupos de animales (un grupo de control y 4 grupos de animales tratados con varias dosis del compuesto). Los grupos experimentales contendrán 3 a 4 animales/grupo, ya que este tamaño de muestra es comúnmente utilizado en la literatura y se ha encontrado apropiado con base en nuestra experiencia. Los animales se tratan con compuestos de ensayo una o dos veces diaria durante 4 días en la fase media literal del ciclo menstrual para lograr la eficacia de los compuestos sobre la menstruación de los parámetros de reproducción.

no 46

746

2. Procedimientos

Inicialmente, los animales son caracterizados en términos de su ciclicidad reproductiva mediante tiempo de observación de la menstruación. Solamente aquellos animales con dos ciclos consecutivos normales son usados para evaluar los compuestos de ensayo. Las menstruaciones serán determinadas por el examen general diario en cuanto al sangrado vaginal.

En cada experimento, los animales serán tratados una o dos veces diariamente con IV, IM, SC o PO con el compuesto de ensayo. Los vehículos apropiados se determinarán para cada vía de administración y se especificarán mediante la modificación de los protocolos. El vehículo mediante po será 2% Tween-80 o 2% Tween-80 en 0.5% metilcelulosa acuosa. Los animales de control serán tratados con el vehículo solo. Los volúmenes máximos de dosis a ser usados son los siguientes: alimentación forzosa 10 mL/Kg, IV 10 mL/Kg, SC 1.5 mL/Kg, IM 0.2 mL/Kg. La eficacia será definida como inducción de la menstruación temprana para compuestos contraceptivos

3. Ejemplo Comparativo

5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo es un antagonista de PR en el ensayo de fosfatasa alcalina ($IC_{50} = 10$ nM) y es muy potente en el ensayo residual de rata ($ED_{50} = 0.2$ mg/kg po). Sin embargo este no fue activo en una dosis de 5 mg/kg po en el ensayo de

. 00117 142

inducción menstrual del mono cinomolgus (el compuesto no fue dosificado más alto que 5 mg/kg). 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo también fue activo en el ensayo de fosfatasa alcalina en las T47D ($IC_{50} = 3.4$ nM) y en el ensayo desidual de rata ($ED_{50} = 0.1$ mg/kg po). Sin embargo, el ensayo de inducción menstrual de los monos cinomolgus descrito anteriormente, este indujo un establecimiento temprano de las menstruaciones en 4 de 5 animales dosificados con 5 mg/kg po.

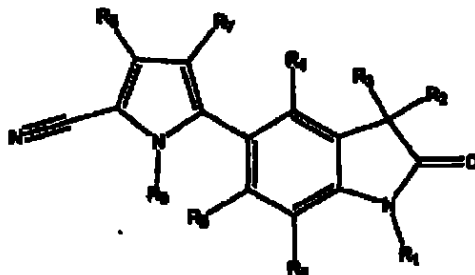
Cuando los monos cinomolgus fueron dosificados con 5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo o 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo intravenosamente en 0.25 mg/kg, los siguientes parámetros farmacocinéticos clave fueron medidos: para el 5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo la vida promedio media ($t_{1/2}$) observada en los animales fue de 2.1 horas, y la exposición ($AUC_{0-\infty}$) fue de 343 ng*hr/mL. Para 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.25 mg/kg i.v.) la vida promedio media ($t_{1/2}$) observado en los animales fue de 8.8 horas, y la exposición ($AUC_{0-\infty}$) fue de 578 ng*hr/mL. Por lo tanto desde los datos precedentes es claro que el R₆ = igual al grupo flúor presente en 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo mejora dramáticamente el desempeño farmacocinético de la molécula. Este desempeño farmacocinético mejorado se traduce en el ensayo de inducción menstrual del cinomolgus en una mejora dramática en la actividad.

148
" 11148

Todas las publicaciones citadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia. Aunque la invención ha sido descrita en una modalidad preferida particularmente, se podrá apreciar que las modificaciones pueden ser hechas sin salirse del espíritu de la invención. Tales modificaciones tienen el propósito de caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

~~noting~~ 149**REIVINDICACIONES:**

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde,

R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenoilo con 3 a 6 carbonos, o alquinilo con 3 a 6 carbonos;

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

R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$

n es 0, 2, o 3;

R_4 es hidrógeno o halógeno;

R_5 es hidrógeno;

R_6 es hidrógeno o halógeno;

R_7 es hidrógeno, alquilo, o halógeno;

R_8 es hidrógeno;

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

R^A es alquilo o alquilo sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

no 150 750

en donde,

R_1 es hidrógeno o alquilo;

R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ en donde n es 0;

n es 1 o 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 es alquilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_2 o R_3 es metilo o etilo.

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

R_1 es hidrogeno;

R_2 y R_3 son alquilo; o

R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ en donde n es 0;

n es 0 a 2;

R_4 es hidrógeno;

R_6 es flúor;

R_7 es hidrógeno; y

R_9 es alquilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_9 es metilo o COOR^A y R^A es terc-butilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es seleccionado del grupo que consiste de 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-

~~00151~~

151

dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(7'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; terc-butilo 2-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato; terc-butilo 2-ciano-5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato; 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo; Metil-[5-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato; 5-(1-etil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-prop-2-in-1-il-2,3-dihidro-1-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(1-bencil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(7-fluoro-1-isobutil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(7-fluoro-1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(1-alil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(1-ciclohexil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo; 5-(1-ciclopentil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal

152

001152

farmacéuticamente aceptable de ellos, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable

9. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto induce la contracepción.

10. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, 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.

11. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, 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.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la enfermedad neoplásica dependiente de hormonas es seleccionada del grupo que consiste de fibroides miometriales uterinos, endometriosis, hipertrofia prostática benigna, carcinomas y adenocarcinomas de el endometrio, ovario, mama, colon, próstata, pituitaria, y meningioma.

13. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la preparación de un medicamento para ser administrado a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto sincroniza los estros dichos mamíferos.

14. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto trata la dismenorrea.

15. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, 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

16. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto induce la amenorrea.

17. El uso de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la preparación de un medicamento para la administración a un mamífero, en donde una cantidad farmacéuticamente efectiva

de dicho compuesto trata síntomas del síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual.

18. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la preparación de un medicamento para ser administrado a un mamífero, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto trata los síntomas relacionados con el ciclo menstrual.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dichos síntomas son psicológicos.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dichos síntomas psicológicos incluyen cambios en su estado de ánimo, irritabilidad, ansiedad, carencia de concentración, o disminución del deseo sexual.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dichos síntomas son físicos.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dichos síntomas físicos incluyen ablandamiento de las mamas, hinchamiento, fatiga, o disminución en la alimentación.

23. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la preparación de un medicamento para la administración

. 00155

155

a una hembra en periodo fértil de 28 días consecutivos, de acuerdo con las etapas 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;

(b) una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diarias, en una dosificación diaria de cerca de 2 a 50 mg, de dicho compuesto; y

(c) opcionalmente, 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; en donde las unidades de dosificación diarias de las primeras, segundas y tercera fases son iguales a 28.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el agente progestacional es tanaproget.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la primera fase comprende adicionalmente co-administrar un estrógeno en una dosificación diaria de 10 a 35 µg.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el estrógeno es etinil estradiol.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la primera fase comprende 18 a 24 días.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la primera fase comprende 21 días.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la segunda fase comprende 3 días.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la tercera fase comprende 4 días.

31. Un kit farmacéuticamente útil adaptado para la administración oral diaria que comprende:

(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 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, cada unidad de dosificación diaria contiene dicho compuesto de antiprogestina en una dosificación diaria entre cerca de 2 a 50 mg, y

(c) una tercera parte de unidades de dosificación diaria de un placebo oral o farmacéuticamente aceptable;

en donde el número total de dosificaciones diaria en la primera fase, segunda fase y tercera fases son iguales a 28.

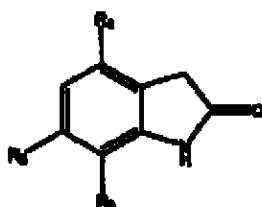
32. Un método para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 comprende:

(a) alquilatar un oxindol opcionalmente sustituido;

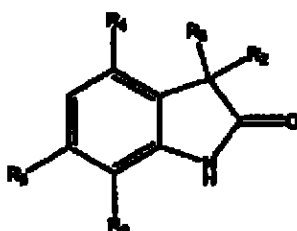
(b) brominar el producto de la etapa (a); y

(c) y acoplar el producto de la etapa (b) con un 2-cianopirrol.

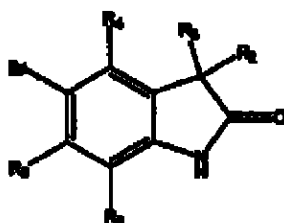
33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho oxindol opcionalmente sustituido es de la estructura:



34. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde en donde el producto de la etapa (a) es de la estructura:



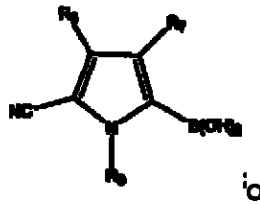
35. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el producto de la etapa (b) es de la estructura:



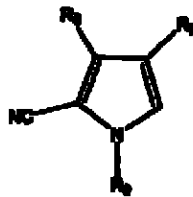
36. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho cianopirrol es de la estructura:

~~page~~

158



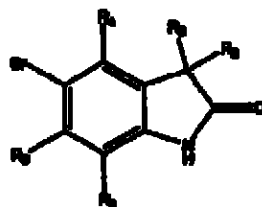
dicho cianopirrol es el producto de la reacción de diisopropilamida litio, un tri-alquilborato, y un pirrol de la siguiente estructura:



37. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1 comprende:

- (a) acoplar un oxindol 5-bromo sustituido y un ácido pirrol borónico que contiene un grupo protector;
- (b) convertir el producto de la etapa a) a el nitrilo; y
- (c) remover dicho grupo protector del producto de la etapa b).

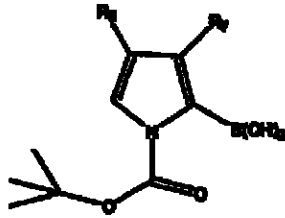
38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde dicho oxindol 5-bromo sustituido es de la estructura:



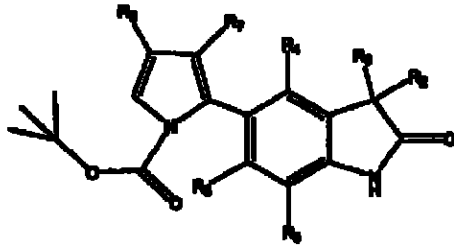
na159

159

39. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde dicho ácido pirrol borónico es de la estructura:

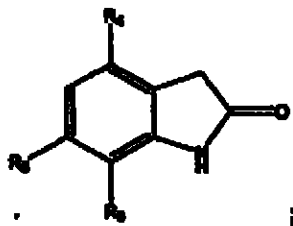


40. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el producto de la etapa (b) es de la estructura:



41. Un método para la preparar el compuesto de la reivindicación 1, comprende:

(a) alquilatar un oxindol opcionalmente sustituido de la estructura:



en donde:

R₄ es hidrogeno o halogeno;

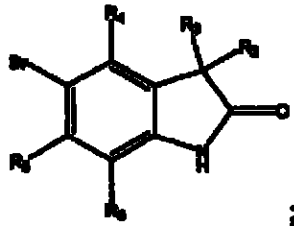
R₅ es hidrogeno;

160

nn1f0

R_6 es hidrogeno o halogeno;

(b) brominar el producto de la etapa (a); para formar un compuesto de estructura:



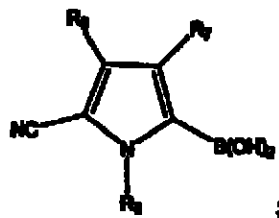
En donde:

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

R_2 y R_3 son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$

n es 0, 1, 2, o 3; y

(c) acoplar el producto de la etapa b) con un 2-cianopirrol de estructura:



en donde:

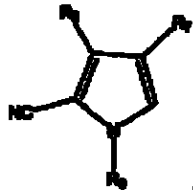
R_7 es hidrogeno, alquilo, o halógeno;

R_8 es hidrogeno;

R_9 es hidrogeno, alquilo, alquilo sustituido, o COOR^A ;

R^A es alquilo o alquilo sustituido; o

dicho cianopirrol es el producto de la reacción de diisopropilamida litio, un tri-alquilborato, y un pirrol de la siguiente estructura:



42. Un método de contracepción en un mamífero, en donde una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 es administrada a una hembra en periodo fértil.

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, y los métodos para prepararlos. 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

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101791.PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/023795	International filing date (day/month/year) 06/07/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/08/2004
Applicant WYETH		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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



b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒

Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.



b. none of the figures is to be published with the abstract.

A. 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 SEARCHEDMinimum 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, 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	1-42
X	WO 00/66556 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; FENSO) 9 November 2000 (2000-11-09) claim 1	1-42
X	COLLINS ET AL.: "Novel pyrrole-containing progesterone receptor modulators" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 2185-2189, XP002347318 table 5	1-42

☐ 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

29 September 2005

Date of mailing of the international search report

12/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/023795 **Page 1 of 5**

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.: **42**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 42 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

information on patent family members

International Application No. **00156**
CT/US2005/023795

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	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. **00157**
PCT/US2005/023795

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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	1-42
X	WO 00/66556 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; FENSO) 9 November 2000 (2000-11-09) claim 1	1-42
X	COLLINS ET AL.: "Novel pyrrole-containing progesterone receptor modulators" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 2185-2189, XP002347318 table 5	1-42

☐ 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 reasons (as specified)
"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application; but cited to understand the principles 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

29 September 2005

Date of mailing of the international search report

12/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911
NL - 2200 HW Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Bérillon, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/027951 28

Box I 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.: 42
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 42 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 dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II 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

Information on patent family members

Information on Application no. **00169**
PCT/US2005/023795

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

00170

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/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2005/023795International filing date (day/month/year)
06.07.2005Priority date (day/month/year)
09.08.2004International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31A04, C07D403A04, A61P5/24Applicant
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 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80286 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Bérillon, L

Telephone No. +49 89 2399-7078



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

00171
International application No.
PCT/US2005/023795

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:

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. 42

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 42 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 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	1-42
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-42
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-41
	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 42 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 42 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.

00176

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION 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) 07 September 2005 (07.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference AM-101791PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/023795	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 Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 August 2004 (09.08.2004)	60/600,031	US	29 August 2005 (29.08.2005)
15 April 2005 (15.04.2005)	60/671,684	US	29 August 2005 (29.08.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

François BAECHLER

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 7090

Telephone No. +41 22 338 9544

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CKPLOS2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

00177

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
321 Norristown Road, Suite 200
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2005 (22.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference AM-101791PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/023795	International filing date (day/month/year) 06 July 2005 (06.07.2005)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address GRUBB, Gary, Sondermann 825 Briarwood Road Newtown Square, PA 19073 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

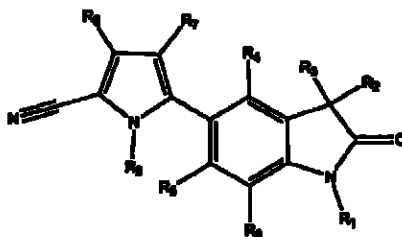
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 7080	Authorized officer Eric VUAGNIAUX Telephone No. (41-22) 338 9788
--	--

778

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		00178
(21) N° de solicitud: 07013048 (22) Fecha de solicitud: 09/02/2007 (30) Prioridad (31) No. 60/600,031 32) Fecha 09/08/2004 (33) País US 60/671,684 15/04/2005 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: 08/03/07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/07/2005 No. de solicitud PCT/US2005/023795		(87) Publicación internacional Fecha: 02/03/2006 N° publicación: WO/2006/023109		
(54) Título: MODULADORES DE RECEPTOR DE PROGESTERONA QUE COMPRENDEN DERIVADOS DE PIRROL-OXINDOL Y SUS USOS				

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde,

R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo con 3 a 6 carbonos, o alquinilo con 3 a 6 carbonos;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; o

R₂ y R₃ son tomados juntos para formar un anillo y juntos contienen -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-

n es 0, 2, o 3;

R₄ es hidrógeno o halógeno;

R₅ es hidrógeno;

R₆ es hidrógeno o halógeno;

R₇ es hidrógeno, alquilo, o halógeno;

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 ellos.

PCT

【イ】

1

15

11

INCOMPLETA []

[]

11

1 2

100

INCOMPLETA []

[]

[]

[]

[]

INCOMPLETA []

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

780

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

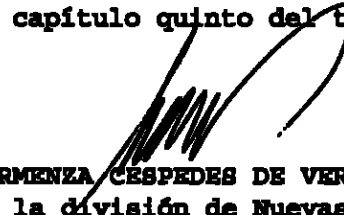
REFERENCIA	Radicación No.	7 13048
	Solicitud internacional	PCT/UB2005/023795
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3275

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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 MAR, 2007
lerazo