



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

08-7873

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO << MODULADORES DEL RECEPTOR DE
CIANOPIRROL-SULFOXAMIDA PROGESTERONA Y
SUS USOS >>

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., BOGOTÁ, ENERO 28 DE 2008

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007873- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:17:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
PRESENTACION Folios: 169

Indicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

24 Feb. 2008

①

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, New 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.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

79.143.366 de

Número

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: McCOMAS, Casey Cameron; FENSOME, Andrew y MELENSKI, Edward, George

Dirección: 470 Springview Lane, Phoenixville, PA 19460, Estados Unidos de América; 779 Trephanny Lane, Wayne, PA 19460, Estados Unidos de América y 112 Hemlock Drive, Collegeville, PA 19426, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Británico y Estadounidense, respectivamente.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/029125

Fecha 27-JUL-06

Publicación Internacional No. WO/2007/016212

Fecha 08-FEB-07

⑥

Título (54)

MODULADORES DEL RECEPTOR DE CIANOPIRROL-SULFONAMIDA PROGESTERONA Y SUS USOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 207/34, A61K 31/40, A61K 31/41, A61P 15/18, C07D 417/10

⑧

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

29-JUL-05

(31) Número de Solicitud

60/704,009

⑨

Comprobante de pago No. 08-4654

Fecha 18-ene-08

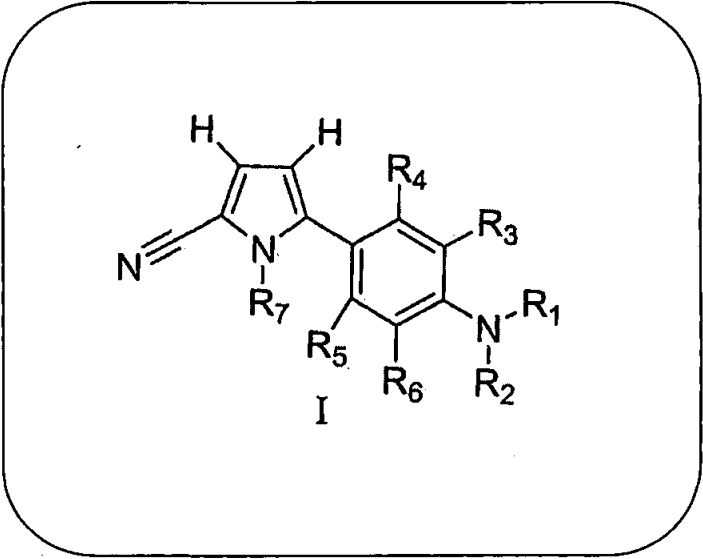
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 4,654
FECHA : ENERO 18 DE 2008

2008/002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007873- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:17:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2930863	18/01/2008	45,361,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SDN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 February 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/016212 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 207/34 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/029125

(22) International Filing Date: 27 July 2006 (27.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/704,009 29 July 2005 (29.07.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **McCOMAS, Casey,**
Cameron [US/US]; 470 Springview Lane, Phoenixville,
PA 19460 (US). **FENSOME, Andrew** [GB/US]; 779
Trephanny Lane, Wayne, PA 19460 (US). **MELENSKI,**
Edward, George [US/US]; 112 Hemlock Drive, Col-
legeville, PA 19426 (US).

(74) Agent: **KODROFF, Cathy, A.;** Howson and Howson, 501
Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington, PA 19034
(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

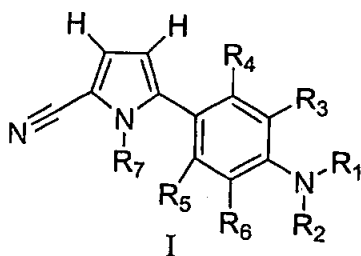
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **CYANOPYRROLE-SULFONAMIDE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF**



(57) Abstract: Progesterone receptor modulators of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, Formula (I); wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined herein, are useful for contraception and hormone replacement therapy are described. Also provided are products containing these compounds.

WO 2007/016212 A1

CYANOPYRROLE-SULFONAMIDE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

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

What are needed are novel PR modulators which are useful as contraceptives.

10

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, PR modulators are provided.

In still another aspect, uses of the compounds described herein for contraception, hormone replacement therapy, inducing amenorrhea, synchronizing estrus in livestock, and the treatment and/or prevention of benign and malignant neoplastic disease, 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, cycle-related symptoms, and symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder are provided.

20

In another aspect, pharmaceutical compositions containing the PR modulator are provided.

In a further aspect, pharmaceutical compositions are provided which contain the PR modulator in combination with a progestin or estrogen.

25

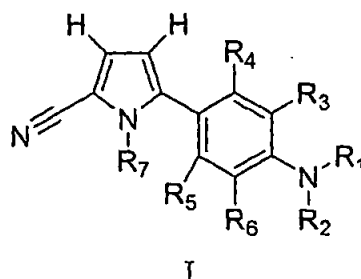
Other aspects and advantages of the present invention are described further in the following detailed description of the preferred embodiments thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

30

Compounds useful for contraception, hormone replacement therapy, synchronizing estrus, treating dysmenorrhea, treating dysfunctional uterine bleeding, inducing amenorrhea, treating cycle-related symptoms, or treating symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder are provided.

A progesterone receptor modulator provided herein is characterized by having the structure of formula I:



5 wherein:

 R₁ is selected from among:

 H,

 CN,

 SO₂-C₁-C₆ alkyl, SO₂-C₃-C₈ cycloalkyl, SO₂-substituted C₁-C₆ alkyl,

10 SO₂-aryl, SO₂-substituted aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂-heterocycle, SO₂-C₃-C₆ alkenyl, SO₂-C₃-C₆ alkynyl, SO₂-C₃-C₆ substituted alkenyl, SO₂-C₃-C₆ substituted alkynyl,

 C(O)-C₁-C₆ alkyl, C(O)-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)-aryl, C(O)-substituted aryl, C(O)-heteroaryl, C(O)-heterocycle, C(O)-C₃-C₆ alkenyl, C(O)-C₃-C₆ alkynyl, C(O)-substituted C₃-C₆ alkenyl, C(O)-substituted C₃-

15 C₆ alkynyl,

 C(O)O-C₁-C₆ alkyl, C(O)O-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)O-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)O-aryl, C(O)O-substituted aryl, C(O)O-heteroaryl, C(O)O-heterocycle, C(O)O-C₃-C₆ alkenyl, C(O)O-C₃-C₆ alkynyl, C(O)O-C₃-C₆ substituted alkenyl, C(O)O-C₃-C₆ substituted alkynyl,

20 C(O)NH-C₁-C₆ alkyl, C(O)NH-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)N-di-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)N-di-C₁-C₆ alkyl, C(O)N-di-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)NH-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)NH-aryl, C(O)N-di-aryl, C(O)NH-substituted aryl, C(O)N-di-substituted aryl, C(O)NH-heteroaryl, C(O)NH-heterocycle, C(O)N-diheteroaryl, C(O)N-diheterocycle, C(O)NH-C₃-C₆ alkenyl, C(O)NH-C₃-C₆ alkynyl,

25 C(O)NH-substituted C₃-C₆ alkenyl, and C(O)NH-substituted C₃-C₆ alkynyl; or

 R₁ is a linking group to a second structure of formula I to form a dimer of formula I, said linking group selected from C(O)- or S(O)₂-,

R₂ is selected from among H, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, SO₂-alkyl, and SO₂-substituted alkyl;

provided that at least one of R₁ or R₂ contain a group having an SO₂- bound to the N or R₁ is a S(O)₂- linking group; or

5 R₁ and R₂ are joined to form -(C(R₈)_a(R₉)_b)_c-SO₂-(C(R₈)_d(R₉)_e)_f;

R₈ and R₉ are, independently, H, halogen, or C₁ to C₆ alkyl;

a and b are, independently, 0 to 2, provided that a + b = 2;

d and e are, independently, 0 to 2, provided that a + b = 2;

c and f are, independently, 0 to 5, provided that one of c or f is greater than 0;

10 R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently selected from among H, halogen, CN, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, -(CH_mX_n)_zCH_pX_q, C₃-C₆ cycloalkyl, O-C₁-C₆ alkyl, O-C₁-C₆ substituted alkyl, O-(CH_mX_n)_zCH_pX_q, aryl, heteroaryl, heterocycle, substituted aryl, substituted heteroaryl, and substituted heterocycle;

X is halogen;

15 m and n are, independently, 0 to 2, provided that m + n = 2;

p and q are, independently, 0 to 3, provided that p + q = 3;

z is 0 to 10;

R₇ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C(O)O-C₁-C₆ alkyl, C₂ to C₆ alkenyl, C₂ to C₆ alkynyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, and
20 substituted C₃-C₆ cycloalkyl.

In one embodiment, the compound has the structure of formula I, wherein:

R₁ is H, SO₂-C₁-C₆ (substituted or unsubstituted) alkyl, SO₂-C₃-C₆ cycloalkyl, SO₂ (substituted or unsubstituted) aryl, SO₂-heteroaryl or CN;

R₂ is H or C₁-C₆ (substituted or unsubstituted) alkyl;

25 R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently selected from H, halogen, C₁-C₆ (substituted or unsubstituted) alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, and O-C₁-C₆ (substituted or unsubstituted) alkyl; and

R₇ is H or C₁-C₆ alkyl.

In another embodiment, the compound has the structure of formula I, wherein:

30 R₁ is H, SO₂-C₁-C₄ alkyl or CN;

R₂ is H;

R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently selected from H, halogen, C₁-C₆ (substituted or unsubstituted) alkyl, and O-C₁-C₆ (substituted or unsubstituted) alkyl; and

R₇ is H or C₁-C₆ alkyl.

5 In another embodiment, the compound has the structure of formula I, wherein:

R₁ is SO₂-C₁-C₄ alkyl;

R₂ is H;

R₃, R₄, R₅ and R₆ are H; and

R₇ is C₁-C₆ alkyl.

10 Thus, in one embodiment, compounds of formula I, wherein R₁ or R₂ is a SO₂-(substituted or unsubstituted) C₁-C₄ alkyl are provided.

In a further embodiment, N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-N-(methylsulfonyl)methane sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]butane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-isopropylbenzenesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]benzenesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-methylbenzenesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-2-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]butane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-2-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]-methane-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]ethane-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-2-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-

15
20
25
30

pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]methane-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethane-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]butane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-2-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]methane-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethane-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]propane-1-sulfonamide; N-(4-bromophenyl)ethanesulfonamide; *Tert*-butyl 2-cyano-5-{4-((ethylsulfonyl)amino)phenyl}-1H-pyrrole-1-carboxylate; N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-propyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(1-butyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(1-allyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-prop-2-yn-1-yl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-{4-[5-cyano-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrrol-2-yl]phenyl}ethanesulfonamide; N-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide; N-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide; N-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide; N-[2-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]-methanesulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]ethane-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide; N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]methanesulfonamide, or a pharmaceutically acceptable salt, tautomer, metabolite, or prodrug thereof are provided.

The compounds 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. In one embodiment, an alkyl group has 1 to about 8 carbon atoms (i.e., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, or C₈). In another embodiment, an alkyl group has 1 to about 6 carbon atoms (i.e., C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ or C₆). In a further embodiment, an alkyl group has 1 to about 4 carbon atoms (i.e., C₁, C₂, C₃, or C₄).

The term "cycloalkyl" is used herein to refer to cyclic, saturated aliphatic hydrocarbon groups. In one embodiment, a cycloalkyl group has 3 to about 8 carbon atoms (i.e., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, or C₈). In another embodiment, a cycloalkyl group has 3 to about 6 carbon atoms (i.e., C₃, C₄, C₅ or C₆).

The term "alkenyl" is used herein to refer to both straight- and branched-chain alkyl groups having one or more carbon-carbon double bonds. In one embodiment, an alkenyl group contains 3 to about 8 carbon atoms (i.e., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, or C₈). In another embodiment, an alkenyl groups has 1 or 2 carbon-carbon double bonds and 3 to about 6 carbon atoms (i.e., C₃, C₄, C₅ or C₆).

The term "alkynyl" group is used herein to refer to both straight- and branched-chain alkyl groups having one or more carbon-carbon triple bonds. In one embodiment, an alkynyl group has 3 to about 8 carbon atoms (i.e., C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, or C₈). In another embodiment, an alkynyl group contains 1 or 2 carbon-carbon triple bonds and 3 to about 6 carbon atoms (i.e., C₃, C₄, C₅, or C₆).

The terms "substituted alkyl", "substituted alkenyl", "substituted alkynyl", and "substituted cycloalkyl" refer to alkyl, alkenyl, alkynyl, and cycloalkyl 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.

The term "aryl" as used herein refers to an aromatic, carbocyclic system, *e.g.*, of about 6 to 14 carbon atoms, 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, and fluorenyl.

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 substituted. Desirably, a substituted aryl group is substituted with 1 to about 4 substituents.

The term "heterocycle" or "heterocyclic" as used herein can be used interchangeably to refer to a stable, saturated or partially unsaturated 3- to 9-membered monocyclic or multicyclic heterocyclic ring. The heterocyclic ring has in its backbone carbon atoms and one or more heteroatoms including nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. In one embodiment, the heterocyclic ring 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 "heterocycle" or "heterocyclic" also refers to multicyclic rings in which a heterocyclic ring is fused to an aryl ring of about 6 to about 14 carbon atoms. 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. In one embodiment, the heterocyclic ring includes multicyclic systems having 1 to 5 rings.

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. Examples of heterocyclic groups include, without limitation, tetrahydrofuranyl, piperidiny, 2-oxopiperidiny, pyrrolidiny, morpholiny, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxide, pyranly, pyronly, dioxiny, piperazinyl, dithiolyl, oxathiolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, oxazinyl, oxathiazinyl, benzopyranly, benzoxazinyl and xanthenyl.

The term "heteroaryl" as used herein refers to a stable, aromatic 5- to 14-membered monocyclic or multicyclic heteroatom-containing ring. The heteroaryl ring has in its backbone carbon atoms and one or more heteroatoms including nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. In one embodiment, the heteroaryl ring contains 1 to about 4 heteroatoms in the backbone of the ring. When the heteroaryl ring contains nitrogen

or sulfur atoms in the backbone of the ring, the nitrogen or sulfur atoms can be oxidized. The term "heteroaryl" also refers to multicyclic rings in which a heteroaryl ring is fused to an aryl ring. The heteroaryl ring can be attached to the aryl ring through a heteroatom or carbon atom provided the resultant heterocyclic ring structure is chemically stable. In one embodiment, the heteroaryl ring includes multicyclic systems having 1 to 5 rings.

A variety of heteroaryl 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. Examples of heteroaryl groups include, without limitation, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, azepinyl, thienyl, dithiolyl, oxathiolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, oxepinyl, thiepinyl, diazepinyl, benzofuranyl, thionaphthene, indolyl, benzazolyl, purindinyl, pyranopyrrolyl, isoindazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzodiazonyl, naphthylridinyl, benzothienyl, pyridopyridinyl, acridinyl, carbazolyl, and purinyl rings.

The term "substituted heterocycle" and "substituted heteroaryl" as used herein refers to a heterocycle or heteroaryl group having one or more substituents including halogen, CN, OH, NO₂, amino, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryloxy, alkyloxy, alkylcarbonyl, alkylcarboxy, alkylamino, and arylthio. A substituted heterocycle or heteroaryl group may have 1, 2, 3, or 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 substituted as noted above. 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 can be substituted as noted above. 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 can be substituted as noted above.

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 can be substituted as noted above.

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 can be substituted as noted above.

The term "alkylamino" as used herein refers to both secondary and tertiary amines where the point of attachment is through the nitrogen-atom and the alkyl groups can be substituted as noted above. 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 encompass tautomeric forms of the structures provided herein characterized by the bioactivity of the drawn structures. Further, the compounds can be used in the form of salts derived from pharmaceutically or physiologically acceptable bases, alkali metals and alkaline earth metals.

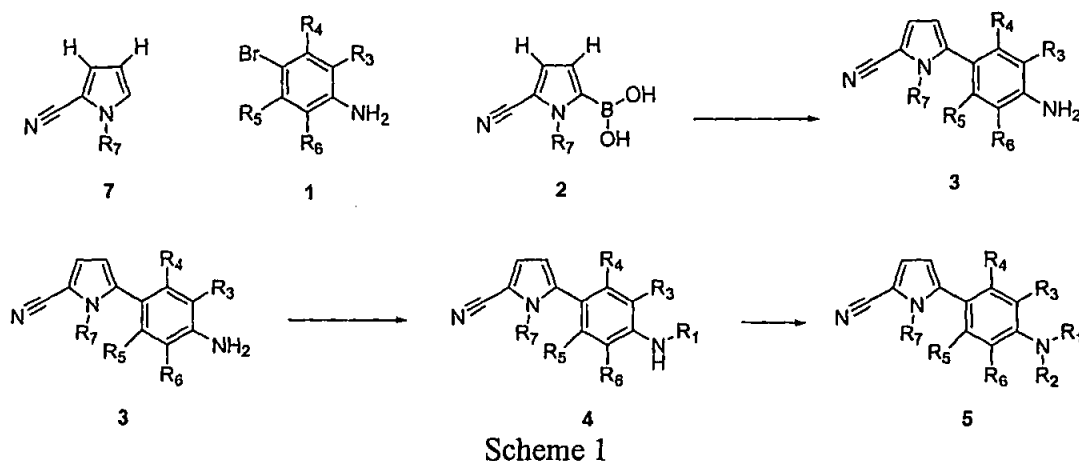
Pharmaceutically acceptable salts may be formed from inorganic bases, desirably alkali metal salts, for example, sodium, lithium, or potassium, and organic bases, such as ammonium, mono-, di-, and trimethylammonium, mono-, di- and triethylammonium, mono-, di- and tripropylammonium (iso and normal), ethyl-dimethylammonium, benzyldimethylammonium, cyclohexylammonium, benzyl-ammonium, 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, phenylmono-ethanolammonium, 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*. Such other compounds 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 "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.

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

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



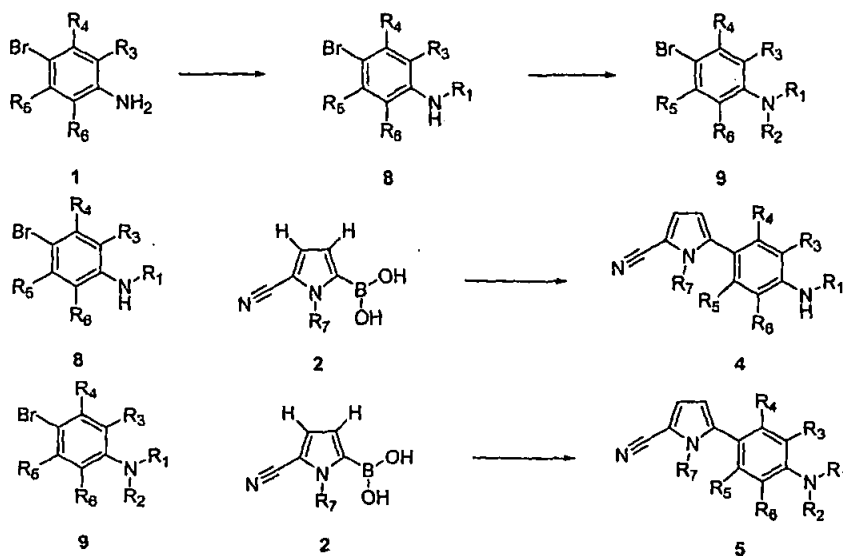
According to scheme 1, an appropriately substituted bromoaniline (1) is converted into compound 3 under the action of a palladium catalyst and a suitable coupling partner such as a boronic acid or tin derivative. The aniline may also be a chloro, iodo, or sulfonate derivative. The coupling partner may be formed *in situ* from the pyrrole (7) and lithium diisopropylamide and a trialkyl borate or may be the pre-formed boronic acid (2) as described in co-owned US Patent Application Publication No. US-2005-0272702-A1, which is hereby incorporated by reference. The source of palladium is normally tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) or another suitable source such as palladium dibenzylidene acetone in the presence of tributylphosphine (Fu, G. C. et al. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122, 4020). Alternate catalyst systems are described in Hartwig, 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, or potassium phosphate. The choice of solvents includes tetrahydrofuran (THF), dimethoxyethane (DME), dioxane, ethanol, water, and toluene. Depending on
5 the reactivity of the coupling partners and reagents, the reaction may be conducted up to the boiling point of the solvent, or may indeed be accelerated under microwave irradiation, if necessary.

Compounds 4, where R₁ includes an amide, are readily accessible from compounds 3 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including acid
10 chlorides and carboxylic acids combined with an activating reagent such as dicyclohexyl-carbodiimide (DCC), *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (the PyBOP® reagent); or for further examples see, *e.g.*, R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Second Edition, John Wiley &
15 Sons (1999). Compounds 4, where R₁ includes a carbamate, are readily accessible from 3 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including chloroformates or activated carbonates. Compounds 4, where R₁ includes a sulfonamide, are readily accessible from compounds 3 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including sulfonyl chlorides or sulfonic acids combined with
20 an activating reagent. Compounds 4, where R₁ includes a cyanamide, are readily accessible from compounds 3 by reaction with electrophilic reagents such as cyanogen bromide. Compounds 4, where R₁ includes a urea, are readily accessible from compounds 3 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including phosgene (followed by reaction with an amine), carbamoyl chlorides, and isocyanates.
25 These reactions are conducted in a suitable solvent including methylene chloride, THF, dimethylformamide (DMF), or pyridine in the presence of an amine base such as pyridine, triethylamine, or diisopropylethyl amine. Metal salts including sodium carbonate, cesium carbonate, potassium carbonate, are also suitable bases for the reaction. The aniline 3 may also be pretreated with a strong base, including alkyl
30 lithium bases, potassium tertiary butoxide, sodium hexamethyldisilazide and similar bases in an aprotic solvent such as ether or THF and then reacted with the electrophilic reagent. Alternatively, the aniline 3 may be directly dissolved in an acid

chloride, sulfonyl chloride, or chloroformate in the absence of solvent or base to generate compounds 4.

Compounds 5 are readily accessible from compounds 4 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents such as acid chlorides, sulfonyl chlorides, chloroformates, cyanogen bromide, isocyanates, and alkylating agents. Alkylating agents are commonly comprised of an alkane possessing a suitable leaving group such as a bromide, iodide, chloride, or sulfonate. Common examples of alkylating agents are methyl iodide, benzyl bromide, propyl bromide, allyl chloride, and propargyl bromide. The corresponding carboxylic acid or sulfonic acid derivative and a suitable activating reagent can also be reacted with compounds 4 to give compounds 5. These reactions are conducted in a suitable solvent including methylene chloride, THF, DMF, or pyridine in the presence of an amine base such as pyridine, triethylamine, or diisopropylethyl amine. Metal salts including sodium carbonate, cesium carbonate, or potassium carbonate are also suitable bases for the reaction. The aniline derivative 4 may also be pretreated with a strong base, including an alkyl lithium base, potassium tertiary butoxide, sodium hexamethyldisilazide and similar bases in an aprotic solvent such as ether or THF and then reacted with the electrophilic reagent. Alternatively the aniline derivative 4 may be directly dissolved in an acid chloride, sulfonyl chloride, or chloroformate in the absence of solvent or base to generate compounds 5.



Scheme 2

17

An alternative method for the production of compounds 4 and 5 is shown in Scheme 2. Compounds 8, where R₁ includes an amide, are readily accessible from aniline 1 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including acid chlorides and carboxylic acids combined with an activating reagent. Compounds 8, where R₁ includes a carbamate, are readily accessible from aniline 1 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including chloroformates or activated carbonates. Compounds 8, where R₁ includes a sulfonamide, are readily accessible from aniline 1 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including sulfonyl chlorides or sulfonic acids combined with an activating reagent such as PCl₅, POCl₃, DCC, EDC, the PyBOP® reagent, or for further examples see, *e.g.*, R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Second Edition, John Wiley & Sons (1999). Compounds 8, where R₁ includes a cyanamide, are readily accessible from aniline 1 by reaction electrophilic reagents such as cyanogen bromide. Compounds 8, where R₁ includes a urea, are readily accessible from aniline 1 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents including phosgene, triphosgene, diphosgene, carbonyl diimidazole, carbamoyl chlorides, and isocyanates. These reactions are conducted in a suitable solvent including methylene chloride, THF, DMF, or pyridine in the presence of an amine base such as pyridine, triethylamine, or diisopropylethyl amine. Metal salts including sodium carbonate, cesium carbonate, or potassium carbonate are also suitable bases for the reaction. The aniline 1 may also be pretreated with a strong base, including alkyl lithium bases, potassium tertiary butoxide, sodium hexamethyldisilazide and similar bases in an aprotic solvent such as ether or THF and then reacted with the electrophilic reagent. Alternatively the aniline 1 may be directly dissolved in an acid chlorides, sulfonyl chlorides, or chloroformate in the absence of solvent or base to generate compounds 8.

Bromoaniline compounds 9 are readily accessible from substituted bromoaniline compounds 8 by reaction with a wide variety of electrophilic reagents such as acid chlorides, sulfonyl chlorides, chloroformates, cyanogen bromide, isocyanates, and alkylating agents. Alkylating agents are commonly comprised of an alkane possessing a suitable leaving group such as a bromide, iodide, chloride, or sulfonate. Common examples of alkylating agents are methyl iodide, benzyl bromide, propyl bromide, allyl chloride, and propargyl bromide. The corresponding carboxylic

acid or sulfonic acid derivative and a suitable activating reagent can also be reacted with compounds 8 to give compounds 9. These reactions are conducted in a suitable solvent including methylene chloride, THF, DMF, or pyridine in the presence of an amine base such as pyridine, triethylamine, or diisopropylethyl amine. Metal salts including sodium carbonate, cesium carbonate, or potassium carbonate are also suitable bases for the reaction. The aniline derivative 8 may also be pretreated with a strong base, including alkyl lithium bases, potassium tertiary butoxide, sodium hexamethyldisilazide and similar bases in an aprotic solvent such as ether or THF and then reacted with the electrophilic reagent. Alternatively the aniline derivative 8 may be directly dissolved in an acid chloride, sulfonyl chloride, or chloroformate in the absence of solvent or base to generate compounds 9.

The substituted bromoaniline 8 or bromoaniline 9 is converted into compound 4 or compound 5 respectively, under the action of a palladium catalyst and a suitable coupling partner such as a boronic acid or tin derivative. The aniline may also be a chloro, iodo, or sulfonate derivative. The coupling partner may be formed *in situ* from the pyrrole (7) (see, scheme 1) and lithium diisopropylamide and a trialkyl borate or may be the pre-formed boronic acid (2). The source of palladium is normally tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) or another suitable source such as palladium dibenzylidene acetone in the presence of tributylphosphine (Fu, G. C. *et al.* Journal of the American Chemical Society, 2000, 122, 4020, for alternate catalyst systems see also Hartwig, J. F. *et al.* Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 5553). A base is also required in the reaction and the normal choices are sodium or potassium carbonate, cesium fluoride, potassium fluoride, or potassium phosphate. The choice of solvents includes THF, dimethoxyethane, dioxane, ethanol, water, and toluene. 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.

Also described are pharmaceutical compositions containing one or more compounds discussed herein and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. These compounds and compositions can be used in methods of treatment which include administering to a mammal a pharmaceutically effective amount of one or more compounds as described above as modulators of the progesterone receptor.

1a

The compounds can be utilized in methods of contraception, hormone replacement therapy, and the treatment and/or prevention of benign and malignant neoplastic disease, 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, cycle-related symptoms, and symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; and for inducing amenorrhea. Additional uses of the present progesterone receptor modulators include the synchronization of estrus in livestock.

10 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, 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.

15 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 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.

20 The term "cycle-related symptoms" refers to psychological symptoms (for 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 symptoms include, but are not limited to, dysmenorrhea and moderate to severe cycle-related symptoms.

25 30 Suitably, the PR modulators 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., 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 example, from about 0.05 to 5% of suspending agent, syrups containing, for example, from about 10 to 50% of sugar, and elixirs containing, for example, from about 20 to 50% ethanol, and the like, or parenterally in the form of sterile injectable solutions or suspensions containing from about 0.05 to 5% suspending agent in an isotonic medium. Such pharmaceutical preparations may contain, for example, from about 25 to about 90% of the active ingredient in combination with the carrier, more usually between about 5% and 60% by weight.

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. In one embodiment, satisfactory results are obtained when the compounds 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. In another embodiment, for most large mammals, the total daily dosage is from about 1 to 100 mg. In another embodiment, the total daily dosage is 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.

The 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, butylated hydroxytoluene (BHT) and butylated hydroxyanisole (BHA).

5 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.

 The compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of the compounds as a free base or pharmacologically
10 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.

15 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 syringeability exists. It must be stable under conditions of manufacture and storage and must be preserved against the
20 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.

 The compounds may also be administered via a vaginal ring. Suitably, use of
25 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
30 weeks. Then, following one week without the ring, a new ring is inserted to begin a new regimen. In yet another embodiment, the vaginal ring is inserted for longer or shorter periods of time.

For use in the vaginal ring, a PR modulator 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.

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

In one embodiment, the PR modulator(s) are used in cyclic regimens involving administration of the PR modulator alone. In another embodiment, the cyclic regimen involves administration of a PR modulator in combination with an estrogen or
15 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, combination regimens with the PR agonist (i.e., progestin) tanaproget 5-(4,4-
20 dimethyl-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile are provided.

Further included are 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-
25 progestins. See, e.g., the regimens described in US Patent Application Publication No. US-2006-0009509-A1, which is 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.

30 When utilized for contraception, the PR modulators 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 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 modulator 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
5 between day 14 and 24. The PR modulator 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 modulator or progestin or estrogen is not administered.

10 Progestational agents useful herein 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 are levonorgestrel, gestodene and
15 trimegestone.

Examples of orally administered regimens over a 28 day cycle include administration of a 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 modulator compound can then be administered at a daily dose of from about 1 to
20 200 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 co-administered for the first
25 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 from about 10 to about 35 µg. This may be followed as described above with a PR modulator administered at a daily dose of from about 1 to 250 mg from day 22 to day
30 24, followed by no administration or administration of a placebo for days 25 to 28.

Still another regimen will include co-administration from days 1 to 21 of a progestational agent, *e.g.*, levonorgestrel, being administered at a daily dose equal in

2^u

progestational activity to from about 35 to about 100 µg levonorgestrel, and an estrogen, such as ethinyl estradiol, at a daily dose range of from about 10 to about 35 µg. This will be followed on days 22 to 24 by co-administration of a PR modulator (1 to 250 mg/day) and an estrogen, such as ethinyl estradiol, at a daily dose of from about 10 to about 35 µg. From day 25 to day 28, this regimen may be followed by no administration or administration of a placebo.

The compounds and compositions can be included in kits or packages of pharmaceutical formulations 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 will contain each of the combined daily dosages indicated.

According to the regimens described above, one 28-day kit may contain (a) an initial phase of from 14 to 21 daily dosage units of a progestational agent equal in progestational activity to about 35 to about 150 µg levonorgestrel, desirably equal in progestational activity to about 35 to about 100 µg levonorgestrel; (b) a second phase of from 1 to 11 daily dosage units of a PR modulator compound, each daily dosage unit containing the PR modulator compound at a daily dosage of from about 1 to 250 mg; and (c) optionally, a third phase of an orally and pharmaceutically acceptable placebo for the remaining days of the cycle in which no PR modulator (i.e., antiprogesterone or progesterone) or estrogen is administered.

In one embodiment of this kit, the initial phase involves 21 daily dosage units as described in the preceding passage, a second phase of 3 daily dosage units for days 22 to 24 of a PR modulator compound 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 packaged regimen or kit 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 antiprogestin is administered.

A further 28-day packaged regimen or kit includes (a) a first phase of from 18 to 21 daily dosage units, each containing a progestational agent at a daily dose equal
5 in progestational activity to about 35 to about 150 μ g levonorgestrel, desirably equal in activity to from about 35 to about 100 μ g levonorgestrel, and ethinyl estradiol at a daily dose range of from about 10 to about 35 μ g; (b) a second phase of from 1 to 7 daily dose units, each daily dose unit containing a PR modulator at a concentration of from 1 to 250 mg and ethinyl estradiol at a concentration of from about 10 to about 35
10 μ g; 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 antiprogestin is administered.

In one embodiment, the package or kit just described includes a first phase of 21 daily dosage units; a second phase of 3 daily dosage units for days 22 to 24, each
15 daily dose unit containing an PR modulator at a concentration of from 2 to 200 mg and ethinyl estradiol at a concentration of from about 10 to about 35 μ g; 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 daily
20 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
25 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.

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

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.

The compounds and compositions can further be provided in kits and delivery devices for a variety of other therapeutic uses as described herein including, *e.g.*, hormone replacement therapy, the treatment and/or prevention of benign and malignant neoplastic disease. Such kits contain components in addition to the compounds, including, *e.g.*, instructions for delivery of the compounds, diluents, vials, syringes, packaging, among other items.

Such kits may optionally be adapted for the selected application, *e.g.*, hormone replacement therapy, treatment and/or prevention of uterine myometrial fibroids, endometriosis, benign prostatic hypertrophy; carcinomas and adenocarcinomas of the endometrium, ovary, breast, colon, prostate, pituitary, meningioma and other hormone-dependent tumors, dysmenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, cycle-related symptoms, and symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; for inducing amenorrhea; 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 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

Example 1: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide

The general procedure for sulfonylation of 5-(4-aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile is as follows.

5-*(4-Aminophenyl)*-1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile (98 mg, 0.5 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and triethylamine (87 μ L, 0.6 mmol) was added. Propane sulfonyl chloride (62 μ L, 0.55 mmol) was added and the mixture was stirred 16 hours. The mixture was diluted with 50% ether in ethyl acetate and washed with water, saturated NaHCO₃, 2N HCl, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (0%-100% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide (0.039 g).

HPLC purity 97.8 % at 210-370 nm, 8.8 min.; 97.7% at 284 nm, 8.8 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for C₁₅H₁₇N₃O₂S + H⁺, 304.11142; found (ESI-FTMS, [M+H]⁺), 304.11165.

Example 2: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)phenyl]-*N*-(methylsulfonyl)methane sulfonamide

The title compound was prepared according to general procedure for sulfonylation of 5-(4-aminophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile using methane sulfonyl chloride (43 μ L, 0.55 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)phenyl]-*N*-(methylsulfonyl)methanesulfonamide (0.021 g).

HPLC purity 95.3% at 210-370 nm, 8.0 min.; 95.3% at 290 nm, 8.0 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for C₁₄H₁₅N₃O₄S₂ + H⁺, 354.05767; found (ESI-FTMS, [M+H]⁺), 354.05748.

Example 3: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)phenyl]butane-1-sulfonamide

The title compound was prepared according to general procedure for sulfonylation of 5-(4-aminophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile using butane sulfonyl chloride (72 μ L, 0.55 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)phenyl]butane-1-sulfonamide (0.026 g).

HPLC purity 98.9% at 210-370 nm, 9.3 min.; 98.9% at 284 nm, 9.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95

(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for $C_{16}H_{19}N_3O_2S + H^+$, 318.12707; found (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 318.12729.

Example 4: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanesulfonamide

The title compound was prepared according to general procedure for sulfonylation of 5-(4-aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile using 2,2,2-trifluoro-ethanesulfonyl chloride (55 μ L, 0.55 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanesulfonamide (0.014 g).

HPLC purity 100% at 210-370 nm, 9.0 min.; the XterraTM RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min.

Example 5: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-isopropylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to general procedure for sulfonylation of 5-(4-aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile using 4-isopropyl-benzenesulfonyl chloride (120 mg, 0.55 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-isopropylbenzenesulfonamide (0.049 g).

HPLC purity 97.2% at 210-370 nm, 10.3 min.; 97.2% at 286 nm, 10.3 min.; the XterraTM RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for $C_{21}H_{21}N_3O_2S + H^+$, 380.14272; found (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 380.14319.

Example 6: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]benzenesulfonamide

The title compound was prepared according to general procedure for sulfonylation of 5-(4-aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile using benzenesulfonyl chloride (70 μ L, 0.55 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]benzene sulfonamide (0.046 g).

HPLC purity 93.0% at 210-370 nm, 9.3 min.; 94.8% at 286 nm, 9.3 min.; the XterraTM RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95

(Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for $C_{18}H_{15}N_3O_2S + H^+$, 338.09577; found (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 338.09611.

Example 7: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-methylbenzenesulfonamide

The title compound was prepared according to general procedure for sulfonylation of 5-(4-aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile using *p*-toluenesulfonyl chloride (105 mg, 0.55 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-methyl benzenesulfonamide (0.036 g).

HPLC purity 98.3% at 210-370 nm, 9.7 min.; 97.8 % at 286 nm, 9.7 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for $C_{19}H_{17}N_3O_2S + H^+$, 352.11142; found (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 352.11183.

Example 8: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-2-sulfonamide

5-(4-Aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.27 g, 1.37 mmol) was dissolved in isopropyl sulfonyl chloride (0.50 mL, 2.8 mmol) and heated to 70 °C for 6 hours. The mixture was cooled and diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were combined, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. Flash chromatography (0%-100% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-2-sulfonamide (0.009 g).

HPLC purity 94.7% at 210-370 nm, 8.8 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for $C_{15}H_{17}N_3O_2S + H^+$, 304.1114; found (ESI, $[M+H]^+$), 304.1132.

Example 9: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide

5-(4-Aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (1.3 g, 6 mmol) was dissolved in pyridine (10 mL), ethane sulfonyl chloride (0.54 mL, 5.7 mmol) was added, the mixture was stirred for 4 hours, and then water was added. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, saturated $CuSO_4$, 2N HCl,

30
brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. Flash chromatography (5%-50% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide (1.33 g).

HPLC purity 100% at 210-370 nm, 8.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$, 290.09577; found (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 290.0958.

Example 10: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]
methanesulfonamide

5-(4-Aminophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.5 g, 2.3 mmol) was dissolved in pyridine (5 mL), methane sulfonyl chloride (0.16 mL, 2.1 mmol) was added, the mixture was stirred for 4 hours, and then water was added. The mixture diluted with ethyl acetate and the mixture was washed with water, saturated CuSO_4 , 2N HCl, brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. Flash chromatography (5%-50% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide (0.382 g).

MS (ES) m/z 276.1; HPLC purity 100% at 210-370 nm, 7.9 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min.

Example 11: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]
methanesulfonamide

5-(4-amino-3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.15 g, 0.70 mmol) was dissolved in pyridine (1.5 mL), methane sulfonyl chloride (0.05 mL, 0.63 mmol) was added, the mixture was stirred for 4 hours, and then water was added. The mixture diluted with ethyl acetate and the mixture was washed with water, saturated CuSO_4 , 2N HCl, brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. Flash chromatography (5%-50% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl] methane sulfonamide (0.147 g).

HPLC purity 98.3% at 210-370 nm, 7.8 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff.

31
Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for $C_{13}H_{12}FN_3O_2S + H^+$, 294.07070; found (ESI, $[M+H]^+$), 294.0696.

Example 12: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]

5 ethanesulfonamide

- 5-(4-amino-3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.31 g, 1.44 mmol) was dissolved in pyridine (3 mL), ethane sulfonyl chloride (0.12 mL, 1.3 mmol) was added, the mixture was stirred for 4 hours, and then water was added. The mixture diluted with ethyl acetate and the mixture was washed with water, saturated
- 10 $CuSO_4$, 2N HCl, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. Flash chromatography (5%-50% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl] ethane sulfonamide (0.127 g). HPLC purity 100 % at 210-370 nm, 8.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min.
- 15 HRMS: calcd for $C_{14}H_{14}FN_3O_2S + H^+$, 308.08635; found (ESI, $[M+H]^+$), 308.0855.

Example 13: 5-(4-amino-2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

4-Bromo-3-fluoroaniline (0.95 g, 5.0 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (1.35 g, 9.0 mmol), KF (0.96 g, 16.5 mmol), and Pd₂(dba)₃ (120 mg, 0.125 mmol) were added to a 50 mL round bottom flask under nitrogen. The flask was sealed and purged with nitrogen for 5 minutes. THF (12.5 mL) was added and the mixture was purged with nitrogen for an additional 5 minutes. A solution of tri-*t*-butylphosphine (10% wt in hexanes) (0.74 mL, 0.25 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred vigorously at 25 °C for 16 hours. The mixture was diluted with 250 mL of EtOAc, filtered through a plug of silica gel, washed with 200 mL of EtOAc and concentrated to give a crude brown/black semi-solid. Purification via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5%-100% ethyl acetate in hexane) afforded 5-(4-amino-2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile as a white solid (1.05 g, 98%).

HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 8.4 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 216.0.

Example 14: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]methanesulfonamide

5-(4-amino-2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.20 g, 0.93 mmol) was dissolved in pyridine (2.0 mL). Methanesulfonyl chloride (0.07 mL, 0.9 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 hours, followed by the addition of water. The mixture was diluted with ethyl acetate and then was washed with water, saturated CuSO₄, 2N HCl, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude product was purified via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-50% ethyl acetate in hexane) to afford 0.18 g of *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]methanesulfonamide.

HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 8.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 293.9.

Example 15: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]ethanesulfonamide

This compound was prepared according to the procedure described in Example 14 using ethane sulfonyl chloride (85 μ L, 0.9 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]ethanesulfonamide (0.135 g).

HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 9.7 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. HRMS: calcd for C₁₄H₁₄FN₃O₂S + H⁺, 308.08635; found (ESI, [M+H]⁺), 308.0867.

Example 16: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-1-sulfonamide

The sulfonamide was prepared according to the procedure described in Example 14 using propane sulfonyl chloride (50 μ L, 0.45 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-1-sulfonamide (96 mg).

HPLC purity 99.2% at 210-370 nm, 9.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 321.9.

Example 17: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]butane-1-sulfonamide

The sulfonamide was prepared according to the procedure described in Example 14 using butane sulfonyl chloride (58 μ L, 0.45 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]butane-1-sulfonamide (60 mg).

HPLC purity 97.7% at 210-370 nm, 9.8 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 335.9.

Example 18: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-2-sulfonamide

5-(4-amino-2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (200 mg, 0.93 mmol) was dissolved in isopropyl sulfonyl chloride (0.50 mL, 2.8 mmol), pyridine

(0.2 mL) was added and the mixture was heated to 100 °C for 6 hours. The mixture was then cooled and diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were combined, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated.

Flash chromatography (0%-100% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-2-sulfonamide (58 mg).

HPLC purity 92.5% at 210-370 nm, 9.2 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 321.9.

10 Example 19: 5-(4-amino-2,5-difluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
4-Bromo-2,5-difluoroaniline (0.1 g, 4.85 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (1.3 g, 8.7 mmol), KF (0.93 g, 16 mmol), and Pd₂(dba)₃ (117 mg, 0.12 mmol) were added to a 50 mL round bottom flask under nitrogen. The flask was sealed and purged with nitrogen for 5 minutes. THF (12.1 mL) was added and the
15 mixture was purged with nitrogen for an additional 5 minutes. A solution of tri-*t*-butylphosphine (10% wt in hexanes) (0.72 mL, 0.24 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred vigorously at 25 °C for 16 hours. The mixture was diluted with 250 mL of EtOAc, filtered through a plug of silica gel, washed with 200 mL of EtOAc and concentrated to give a crude brown/black semi-solid. Purification via Isco
20 chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-100% ethyl acetate in hexane) afforded 5-(4-amino-2,5-difluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile as a white solid (0.87 g, 77%).

HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 8.9 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 234.0.

Example 20: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]-methane-sulfonamide

5-(4-amino-2,5-difluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.15 g, 0.64 mmol) was dissolved in pyridine (2.0 mL). Methanesulfonyl chloride (46 μL, 0.6 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 hours, followed by the addition of water. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water,

saturated CuSO₄, 2N HCl, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude product was purified via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-50% ethyl acetate in hexane) to afford 0.142 g of *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]-methane-sulfonamide.

- 5 HPLC purity 99.0% at 210-370 nm, 8.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 311.8.

10 Example 21: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]ethane-sulfonamide

The sulfonamide was prepared according to procedure described in Example 20 using ethane sulfonyl chloride (56 μL, 0.6 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]ethane-sulfonamide (46 mg).

- 15 HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 8.7 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 323.9.

Example 22: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide

- 20 The sulfonamide was prepared according to the procedure described in Example 20 using propane sulfonyl chloride (67 μL, 0.6 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide (41 mg).

- HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 9.2 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 339.9.
- 25

Example 23: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide

- The sulfonamide was prepared according to the procedure of Example 20 using butane sulfonyl chloride (77 μL, 0.6 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide (28 mg).
- 30

HPLC purity 84.8% at 210-370 nm, 9.7 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 353.9.

5 Example 24: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-2-sulfonamide

5-(4-amino-2,5-difluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (150 mg, 0.64 mmol) was dissolved in isopropyl sulfonyl chloride (1.0 mL, 9.0 mmol), pyridine (0.2 mL) was added and the mixture was heated to 100 °C for 6 hours. The mixture
10 was then cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were combined, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (0%-100% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-2-sulfonamide (26 mg).

HPLC purity 97.6% at 210-370 nm, 9.1 min.; the Xterra™ RP18 instrument,
15 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 339.9.

Example 25: 5-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

20 4-Bromo-3-trifluoromethylaniline (1.77 g, 7.4 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrrole-boronic acid (2.0 g, 13.3 mmol), KF (1.42 g, 24.4 mmol), and Pd₂(dba)₃ (179 mg, 0.185 mmol) were added to a 50 mL round bottom flask under nitrogen. The flask was sealed and purged with nitrogen for 5 minutes. THF (18.5 mL) was added and the mixture was purged with nitrogen for an additional 5 minutes. A solution of
25 tri-*t*-butylphosphine (10% wt in hexanes) (1.1 mL, 0.37 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred vigorously at 25 °C for 16 hours. 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 via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-100% ethyl acetate
30 in hexane) afforded 5-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile as a white solid (1.8 g, 92%).

HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 9.1 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 266.1.

5 Example 26: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]methane-sulfonamide

5-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.34 g, 1.3 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and pyridine (0.2 mL). Methanesulfonyl chloride (90 μ L, 1.2 mmol) was added and the mixture was stirred
10 for 16 hours followed by the addition of water. The mixture was then diluted with ethyl acetate, the mixture was washed with water, 2N HCl, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude product was purified via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-50% ethyl acetate in hexane) to afford 0.29 g of
15 *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-methanesulfonamide.

HPLC purity 98.2% at 210-370 nm, 9.0 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 341.8.

20 Example 27: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethane-sulfonamide

The sulfonamide was prepared according to the procedure of Example 26 using ethane sulfonyl chloride (113 μ L, 1.2 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethane-sulfonamide (140 mg).

25 HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 9.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 355.8.

30 Example 28: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-1-sulfonamide

34

The sulfonamide was prepared according to the procedure of Example 26 using propyl sulfonyl chloride (134 μ L, 1.2 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-1-sulfonamide (46 mg).

HPLC purity 99.6% at 210-370 nm, 9.7 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) *m/z* 371.8.

Example 29: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]butane-1-sulfonamide

The sulfonamide was prepared according to the procedure of Example 26 using butyl sulfonyl chloride (163 μ L, 1.2 mmol) to provide *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]butane-1-sulfonamide (340 mg).

HPLC purity 99.0% at 210-370 nm, 10.1 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) *m/z* 385.9.

Example 30: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-2-sulfonamide

5-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.33 g, 1.25 mmol) was dissolved in isopropyl sulfonyl chloride (1.0 mL, 9.0 mmol), pyridine (0.5 mL) was added, and the mixture was heated to 100 °C for 6 hours. The mixture was cooled and diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were combined, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (0%-100% ethyl acetate in hexane) afforded *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-propane-2-sulfonamide (50 mg).

HPLC purity 95.4% at 210-370 nm, 9.6 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) *m/z* 371.9.

Example 31: 5-[4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Step 1:

4-Bromoaniline (0.86 g, 5.0 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL), pyridine (0.5 mL) was added, and 3-chloropropanesulfonyl chloride (0.6 mL, 5.0 mmol) was added. The mixture was stirred for 4 hours, diluted with ethyl acetate, and then
5 washed with water, 2N HCl, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude product was purified via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-60% ethyl acetate in hexane) to afford 1.2 g (77%) *N*-(4-bromophenyl)-3-chloropropane-1-sulfonamide.

HPLC purity 98.4% at 210-370 nm, 9.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument,
10 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 311.6.

Step 2:

N-(4-Bromophenyl)-3-chloropropane-1-sulfonamide (1.0 g, 3.2 mmol) was
15 dissolved in DMF, Cs₂CO₃ (1.56 g, 4.8 mmol) was added, and the mixture was stirred for 3 hours. The mixture was then diluted with ether, washed with water, 2N HCl, brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude product was purified via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-60% ethyl acetate in hexane) to afford 0.65 g (74%) 2-(4-bromophenyl)isothiazolidine 1,1-dioxide.

HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 7.9 min.; the Xterra™ RP18 instrument,
20 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 275.7.

Step 3:

25 2-(4-Bromophenyl)isothiazolidine 1,1-dioxide (0.56 g, 2.0 mmol), 1-methyl-5-cyano-2-pyrroleboronic acid (0.36 g, 2.4 mmol), KF (0.38 g, 6.6 mmol), and Pd₂(dba)₃ (48 mg, 0.05 mmol) were added to a 50 mL round bottom flask under nitrogen. The flask was sealed and purged with nitrogen for 5 minutes. THF (5 mL) was added and the mixture was purged with nitrogen. A solution of tri-
30 butylphosphine (10% wt in hexanes) (0.3 mL, 0.1 mmol) was added via syringe and the mixture was stirred vigorously at 25 °C for 16 hours. The mixture was diluted with EtOAc, filtered through a plug of silica gel, washed with 200 mL of EtOAc and

concentrated to give a crude brown/black semi-solid. Purification via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5%-100% ethyl acetate in hexane) afforded 5-[4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile as a white solid (54 mg).

- 5 HPLC purity 100.0% at 210-370 nm, 8.3 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 301.8.

10 Example 32: 5-[4-amino-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

- 4-Bromo-2-(trifluoromethoxy)aniline (1.3 g, 5.0 mmol), 5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl boronic acid (0.9 g, 6.0 mmol), potassium fluoride (0.96 g, 16.5 mmol), and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0.12 g, 0.12 mmol) were placed in an oven dried flask under nitrogen and THF (12.5 mL) was added. Tri-
15 butylphosphine (10 wt% in hexane) (0.356 mL, 0.24 mol) was added and the reaction was stirred for 16 hours. The reaction mixture was filtered through silica, rinsed with ethyl acetate, and concentrated. The crude product was pre-adsorbed onto the Celite™ reagent and purified via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-30% ethyl acetate in hexane) to afford 1.0 g (71%) of 5-[4-amino-3-
20 (trifluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

HPLC purity 98.2% at 210-370 nm, 9.6 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. PH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) m/z 281.

25 Example 33: N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]methane-sulfonamide

- Methanesulfonyl chloride (0.05 mL, 0.65 mmol) was added dropwise to a solution of 5-[4-amino-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.16 g, 0.56 mmol) in dry pyridine (2.0 mL). The solution was heated to
30 50 °C overnight. The solution was cooled to room temperature and pre-adsorbed onto the Celite™ reagent. The crude product was purified via Isco chromatography (the Redisep® column, silica, gradient 5-30% ethyl acetate in hexane) to afford 0.1 g

(50%) of *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]methanesulfonamide.

HPLC purity 90.1% at 210-370 nm, 9.0 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. PH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) *m/z* 359.

Example 34: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethane-sulfonamide

Using the procedure of Example 33, *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoro-methoxy)phenyl]ethanesulfonamide was prepared using ethanesulfonyl chloride and 5-[4-amino-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

HPLC purity 92.5% at 210-370 nm, 9.4 min. the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. PH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) *m/z* 373.

Example 35: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]propane-1-sulfonamide

Using the procedure of Example 33, *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoro-methoxy)phenyl]propane-1-sulfonamide was prepared from propanesulfonyl chloride and 5-[4-amino-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile.

HPLC purity 94.5% at 210-370 nm, 9.8 min.; the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm column, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. PH=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. MS (ES) *m/z* 387.

Example 36: *N*-(4-bromophenyl)ethanesulfonamide

A mixture of ethanesulfonyl chloride (2.1 mL, 22 mmol), and 4-bromoaniline (3.44 g, 20 mmol) in pyridine (35 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was acidified with 1N HCl solution and extracted with ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated. The solid was triturated with hexane to afford the title compound (4.85 g, 92%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 8.2 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

5 Example 37: *Tert*-butyl 2-{4-[(ethylsulfonyl)amino]phenyl}-1H-pyrrole-1-carboxylate

A mixture of N-(4-bromophenyl)ethanesulfonamide (1.88 g, 7.2 mmol), N-methylpyrrole-2-carbonitrile-5-boronic acid (2.11 g, 10 mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (0.42 g, 0.36 mmol), and sodium carbonate (3.2 g, 30 mmol in 60 mL of water) in dimethoxyethane (200 mL) was heated to reflux for 4 hours. The mixture was cooled and partitioned between saturated ammonium chloride and ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel Flash Chromatography (hexane/ethyl acetate; 7:3) to afford the title compound (2.4 g, 97%).

15 HPLC purity component = 95.8% at 210-370 nm; RT = 9.8 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

20 Example 38: *Tert*-butyl 2-cyano-5-{4-[(ethylsulfonyl)amino]phenyl}-1H-pyrrole-1-carboxylate

tert-Butyl 2-{4-[(ethylsulfonyl)amino]phenyl}-1H-pyrrole-1-carboxylate (3.0 g, 8.58 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (85 mL) and cooled to -78°C, followed by the slow addition of chlorosulfonyl isocyanate. After *tert*-Butyl 2-{4-[(ethylsulfonyl)amino]phenyl}-1H-pyrrole-1-carboxylate was consumed, dimethyl formamide (6.86 mL) was added and the solution allowed to warm to room temperature. After 2 hours, the mixture was cooled and partitioned between water and diethyl ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/ethyl acetate; 7:3) to afford the title compound (1.84 g, 57%). The title compound was used immediately in the next step.

Example 39: *N*-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide

Tert-butyl- 2-cyano-5-{4-[(ethylsulfonyl)amino]phenyl}-1H-pyrrole-1-carboxylate (2.3g, 6.1 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (60 mL) and heated to 170 °C for 30 minutes. The mixture was cooled and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel Flash Chromatography (hexane/ethyl acetate; 1:1) to afford the title compound (1.51 g, 90%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 8.9 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₃H₁₃N₃O₂S + H⁺, 275.3312; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 276.075.

Example 40: *N*-[4-(5-cyano-1-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide

N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide (0.160 g, 0.58 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL). Potassium *tert*-butoxide (1.25 mL of a 1 M solution, 1.25 mmol) was dropwise added and the mixture stirred 15 minutes. Ethyl iodide (0.046 mL, 0.58 mmol) was dropwise added, followed by dimethyl formamide (5 mL) and the mixture stirred for 4 hours. The mixture was then partitioned between saturated ammonium chloride and ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel Flash Chromatography (hexane/ethyl acetate; 7:3) to afford the title compound (0.020g, 11%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 8.9 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₅H₁₇N₃O₂S + H⁺, 303.10415; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 304.1109.

Example 41: *N*-[4-(5-cyano-1-propyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide

N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide (0.150 g, 0.54 mmol) was alkylated according to the procedure of Example 40 using potassium *tert*-butoxide (1.08 mL of a 1 M solution, 1.08 mmol) and propyl iodide (0.056 mL, 0.50 mmol) to afford the title compound (0.10 g, 6.2%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 9.3 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₆H₁₉N₃O₂S + H⁺, 317.1198; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 318.1274.

5

Example 42: *N*-[4-(1-butyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide
N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide (0.150 g, 0.54 mmol) was alkylated according to the procedure of Example 40 using potassium *tert*-butoxide (1.08 mL of a 1M solution, 1.08 mmol) and butyl iodide (0.066 mL, 0.50 mmol) to afford the title compound (0.10 g, 6%).

10

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 9.8 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₇H₂₁N₃O₂S + H⁺, 331.1354; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 332.1437.

15

Example 43: *N*-[4-(1-allyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide
N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide (0.150 g, 0.54 mmol) was alkylated according to the procedure of Example 40 using potassium *tert*-butoxide (1.08 mL of a 1M solution, 1.08 mmol) and allyl bromide (0.041 mL, 0.50 mmol) to afford the title compound (0.10 g, 6.3%).

20

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 9.0 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₆H₁₇N₃O₂S + H⁺, 316.11142; found (ESI, [M+H]⁺), 316.1126.

25

Example 44: *N*-[4-(5-cyano-1-prop-2-yn-1-yl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide

N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide (0.150 g, 0.54 mmol) was alkylated according to the procedure of Example 40 using potassium *tert*-butoxide (1.08 mL of a 1M solution, 1.08 mmol) and propargyl bromide (80% in toluene, 0.055 mL, 0.50 mmol) to afford the title compound (0.10 g, 6.3%).

30

HPLC purity component = 99% at 210-370 nm; RT = 8.5 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₆H₁₅N₃O₂S + H⁺, 313.0885; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 314.0971.

5

Example 45: N-{4-[5-cyano-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrrol-2-yl]phenyl}ethanesulfonamide

N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide (0.150 g, 0.54 mmol) was alkylated according to the procedure of Example 40 using potassium *tert*-butoxide (1.08 mL of a 1 M solution, 1.08 mmol) and 1-Iodo-3-phenylpropane (0.093 mL, 0.60 mmol) to afford the title compound (0.020 g, 10%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 10.4 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₂₂H₂₃N₃O₂S + H⁺, 393.1511; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 394.1566.

15

Example 46: 5-amino-2-chlorobenzonitrile

A mixture of 2-chloro-5-nitrobenzonitrile (10 g, 54.8 mmol) and stannous chloride dihydrate (56 g, 248.6 mmol) in isopropyl alcohol (125 mL) and concentrated hydrochloric acid solution (62.5 mL) was heated to reflux for 1 hour. The mixture was then cooled and neutralized with sodium hydroxide solution (2N). The aqueous layer was extracted with methylene chloride. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the title compound (8 g, 96%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 7.2 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

25

Example 47: 5-(4-amino-2-cyanophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

A mixture of 5-amino-2-chlorobenzonitrile (1.3 g, 8.58 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0.192 g, 0.209 mmol), N-methyl-5-cyanopyrroleboronic acid (2.55 g, 17.16 mmol), and potassium fluoride (1.81g, 31.25

30

mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was stirred under nitrogen. Tri-*tert*-butylphosphine (10% solution in hexane, 1.23 mL, 0.414 mmol) was added to the mixture and allowed to stir 3 hours at 50 °C until the starting bromide was consumed. The mixture was then diluted with 1/1 hexane/tetrahydrofuran and filtered through a
5 plug of silica gel. The solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethylacetate, 90/10 to 50/50) to afford the title compound (1.77 g, 92%).

HPLC purity component = 98% at 210-370 nm; RT = 7.8 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™
10 RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Example 48: *N*-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide

A mixture of methanesulfonyl chloride (0.074 mL, 1 mmol) and 5-(4-amino-2-
15 cyanophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.166 g, 0.75 mmol) in pyridine (1 mL) was heated to 50 °C for 4 hours. The reaction mixture was acidified with 1N HCl solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethylacetate, 90/10 to 60/40) to afford the title
20 compound (0.059 g, 33%).

HPLC purity component = 98.1% at 210-370 nm; RT = 9.1 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min. the Xterra™
RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₄H₁₂N₄O₂S + H⁺, 300.341; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 301.0744.

25

Example 49: *N*-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide

This compound was prepared according to the procedure of Example 48 using
ethanesulfonyl chloride (0.094 mL, 1 mmol) to afford the title compound (0.079 g,
30 42%).

HPLC purity component = 95.9% at 210-370 nm; RT = 9.6 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™

RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₅H₁₄N₄O₂S + H⁺, 314.3679; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 315.0908.

Example 50: *N*-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-
5 1-sulfonamide

This compound was prepared according to the procedure described in Example 48 using propanesulfonyl chloride (0.115 mL, 1 mmol) to afford the title compound (0.100 g, 50%). HPLC purity component = 96.6% at 210-370 nm; RT = 10.3 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold
10 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₆H₁₆N₄O₂S + H⁺, 328.3948; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 329.1069.

Example 51: *N*-[2-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide

15 This compound was prepared according to the procedure of Example 48 using methane-sulfonyl chloride (0.044 mL, 0.6 mmol) and 5-(4-amino-3-cyanophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.100 g, 0.45 mmol) to afford the title compound (0.100g, 50%).

HPLC purity component = 96.6% at 210-370 nm; RT = 10.3 min.; 85/15-5/95
20 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₄H₁₂N₄O₂S + H⁺, 300.0681; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 301.10763.

Example 52: 5-(4-amino-2,6-difluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

25 A mixture of 4-bromo-3,5-difluoroaniline (0.782 g, 3.78 mmol), tris(dibenzylidene-acetone)dipalladium (0.096 g, 0.105 mmol), *N*-methyl-5-cyanopyrroleboronic acid (1.12g, 7.46 mmol), and potassium fluoride (0.789 g, 13.6 mmol) in THF (10 mL) was stirred under nitrogen. Tri-*tert*-butylphosphine (10% solution in hexane, 0.621 mL, 0.210 mmol) was added to the mixture and allowed to
30 stir until the starting bromide was consumed. The mixture was then diluted with 1/1 hexane/tetrahydrofuran, filtered through a plug of silica gel, the solvent evaporated

and the residue purified by silica gel column chromatography (hexane/ethylacetate, 70/30) to afford the title compound (1.77 g, 92%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 8.8 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calcd for C₁₂H₉F₂N₃ + H⁺, 233.0764; found (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 234.0433.

Example 53: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]-methanesulfonamide

A mixture of methanesulfonyl chloride (0.046 mL, 0.66 mmol) and 5-(4-amino-2,6-difluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (0.100 g, 0.429 mmol) in pyridine (1.5 mL) was heated to 50° C for 4 hours. The reaction mixture was acidified with 1N HCl solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone, 97/3) to afford the title compound (0.060 g, 45%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 8.7 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Example 54: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]ethane-sulfonamide

This compound was prepared according to the procedure of Example 53 using ethanesulfonyl chloride (0.062 mL, 0.66 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone, 98/2) to afford the title compound (0.050 g, 35%).

HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 9.1 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Example 55: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide

This compound was prepared according to the procedure of Example 53 using propanesulfonyl chloride (0.076 mL, 0.66 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone, 99/1) to afford the title compound (0.025 g, 17%).

5 HPLC purity component = 99.4% at 210-370 nm; RT = 9.6 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Example 56: *N*-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-
10 difluorophenyl]butane-1-sulfonamide

This compound was prepared according to the procedure of Example 53 using butanesulfonyl chloride (0.084 mL, 0.66 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone, 99/1) to afford the title compound (0.025g, 16%).

15 HPLC purity component = 100% at 210-370 nm; RT = 10 min.; 85/15-5/95 (Ammon. Form. Buff. Ph=3.5/ACN+MeOH) for 10 min., hold 4 min the Xterra™ RP18 instrument, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

20 EXAMPLE 57: PHARMACOLOGY

An assay was performed to identify compounds having progesterone receptor modulator activity. This assay identifies progestins or antiprogestins by determining a compound's effect on alkaline phosphatase activity in T47D cells.

A. REAGENTS:

25 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 μg/mL streptomycin, and 2 mM the GlutaMax™ reagent (GIBCO, BRL).

Alkaline phosphatase assay buffer:

30 I. 0.1M Tris-HCl, pH 9.8, containing 0.2% the Triton™ X-100 reagent
II. 0.1M Tris-HCl, pH 9.8, containing 4 mM p-nitrophenyl phosphate (Sigma).

B. CELL CULTURE AND TREATMENT:

Frozen T47D cells are thawed in a 37 °C water bath and diluted to 280,000 cells/mL in culture medium. To each well in a 96-well plate (Falcon, Becton Dickinson Labware), 180 µL of diluted cell suspension is added.

5 Twenty µL of reference or test compounds diluted in the culture medium is then added to each well. When testing for progestin antagonist activity, reference antiprogestins or test compounds are added in the presence of 1 nM progesterone. The cells are incubated at 37 °C in a 5% CO₂/humidified atmosphere for 24 hours.

10 For high throughput screening, one concentration of each compound will be tested at 0.3 µg/mL. Based on an average molecular weight of 300 g/mol for the compounds in the library, the concentration is approximately 1 µM. Subsequently, active compounds will be tested in dose response assays to determine EC₅₀ and IC₅₀.

C. ALKALINE PHOSPHATASE ENZYME ASSAY:

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

20 *D. ANALYSIS OF RESULTS:*

Analysis of dose-response data. For reference and test compounds, a dose response curve is generated for dose (x-axis) vs. the rate of enzyme reaction (slope) (y-axis). Square root-transformed data are used for analysis of variance and nonlinear dose response curve fitting for both agonist and antagonist modes. Huber
25 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-linear dose response analysis in both single dose and dose response studies.

E. REFERENCE COMPOUNDS:

30 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.

Example #	Compound Name	IC ₅₀ (nM)	Active Dose (nM)	Inhibition (%)
1	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide	9.8		
2	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide	~ 300		
3	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]butane-1-sulfonamide	~300		
4	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanesulfonamide	58.4		
5	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-isopropylbenzenesulfonamide	~ 3000		
6	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]benzenesulfonamide	~30		
7	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-methylbenzenesulfonamide	~3000		
8	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-2-sulfonamide	1.5		
9	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	10		
10	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide	8.2		
11	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide	28.9		
12	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]ethanesulfonamide	29.9		
14	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]methanesulfonamide	18.3	10000	
15	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]ethanesulfonamide	3.8	10000	
16	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-1-sulfonamide	3.5		
17	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]butane-1-sulfonamide	6.6		
18	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-2-sulfonamide	9.3	10000	
20	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]-methane-sulfonamide	39.8	10000	
21	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]ethane-sulfonamide	22.1		
23	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide	266.6		
24	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-2-sulfonamide	230.8		
26	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]methane-sulfonamide	13.4		

Example #	Compound Name	IC ₅₀ (nM)	Active Dose (nM)	Inhibition (%)
27	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethane-sulfonamide	10.2		
28	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-1-sulfonamide	9.4		
29	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]butane-1-sulfonamide	53.7		
30	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-2-sulfonamide	25.2		
31	5-[4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl)phenyl]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	179.5		
33	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]methane-sulfonamide	32.2		
34	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethane-sulfonamide	35.8		
35	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]propane-1-sulfonamide	40.7		
39	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	68.6		
40	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	84.1		
41	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-propyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	721.4		
42	<i>N</i> -[4-(1-butyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	545.6		
43	<i>N</i> -[4-(1-allyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	600.1		
44	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-prop-2-yn-1-yl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	796.5		
45	<i>N</i> -[4-[5-cyano-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrrol-2-yl]phenyl]ethanesulfonamide		3000	15
48	<i>N</i> -[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide	198.4		
49	<i>N</i> -[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide	123.8		
50	<i>N</i> -[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide	86.8		
51	<i>N</i> -[2-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide		3000	50
53	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]-methanesulfonamide	16		
54	<i>N</i> -[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]ethane-sulfonamide	19		

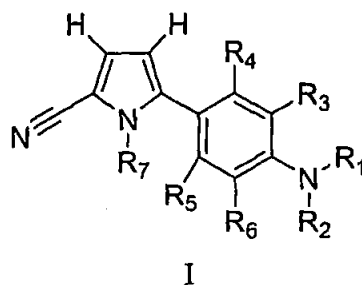
Example #	Compound Name	IC ₅₀ (nM)	Active Dose (nM)	Inhibition (%)
55	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide	6.2		
56	N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide	8.6		

In the table provided above, the IC₅₀ values show the relative progesterone receptor antagonist activity in this assay. Lower numbers are indicative of higher potency, *i.e.*, greater PR antagonist activity. The assay has a standard deviation of about ± 6. Further, compounds 45 and 51 gave 15 and 50% inhibition, respectively, at an active dose of 3000 nM.

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

CLAIMS:

1. A compound having the structure of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

R₁ is selected from the group consisting of:

H,

CN,

SO₂-C₁-C₆ alkyl, SO₂-C₃-C₈ cycloalkyl, SO₂-substituted C₁-C₆ alkyl, SO₂-aryl, SO₂-substituted aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂-heterocycle, SO₂-C₃-C₆ alkenyl, SO₂-C₃-C₆ alkynyl, SO₂-C₃-C₆ substituted alkenyl, SO₂-C₃-C₆ substituted alkynyl,

C(O)-C₁-C₆ alkyl, C(O)-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)-aryl, C(O)-substituted aryl, C(O)-heteroaryl, C(O)-heterocycle, C(O)-C₃-C₆ alkenyl, C(O)-C₃-C₆ alkynyl, C(O)-substituted C₃-C₆ alkenyl, C(O)-substituted C₃-C₆ alkynyl,

C(O)O-C₁-C₆ alkyl, C(O)O-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)O-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)O-aryl, C(O)O-substituted aryl, C(O)O-heteroaryl, C(O)O-heterocycle, C(O)O-C₃-C₆ alkenyl, C(O)O-C₃-C₆ alkynyl, C(O)O-C₃-C₆ substituted alkenyl, C(O)O-C₃-C₆ substituted alkynyl,

C(O)NH-C₁-C₆ alkyl, C(O)NH-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)N-di-C₃-C₈ cycloalkyl, C(O)N-di-C₁-C₆ alkyl, C(O)N-di-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)NH-substituted C₁-C₆ alkyl, C(O)NH-aryl, C(O)N-di-aryl, C(O)NH-substituted aryl, C(O)N-diaryl, C(O)NH-heteroaryl, C(O)NH-heterocycle, C(O)N-diheteroaryl, C(O)N-diheterocycle, C(O)NH-C₃-C₆ alkenyl, C(O)NH-C₃-C₆ alkynyl, C(O)NH-substituted C₃-C₆ alkenyl, and C(O)NH-substituted C₃-C₆ alkynyl; or

R_1 is a linking group to a second structure of formula I to form a dimer of formula I, said linking group selected from the group consisting of C(O)- and S(O)₂-;

R_2 is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, SO₂-alkyl, and SO₂-substituted alkyl;

provided that at least one of R_1 or R_2 contain a group having an SO₂- bound to the N or R_1 is a S(O)₂- linking group; or

R_1 and R_2 are joined to form $-(C(R_8)_a(R_9)_b)_c-SO_2-(C(R_8)_d(R_9)_e)_f-$;

R_8 and R_9 are, independently, H, halogen, or C₁ to C₆ alkyl;

a and b are, independently, 0 to 2, provided that $a + b = 2$;

d and e are, independently, 0 to 2, provided that $a + b = 2$;

c and f are, independently, 0 to 5, provided that one of c or f is greater than 0;

R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of H, halogen, CN, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, $-(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, C₃-C₆ cycloalkyl, O-C₁-C₆ alkyl, O-C₁-C₆ substituted alkyl, O- $(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, aryl, heteroaryl, heterocycle, substituted aryl, substituted heteroaryl, substituted heterocycle;

X is halogen;

m and n are, independently, 0 to 2, provided that $m + n = 2$;

p and q are, independently, 0 to 3, provided that $p + q = 3$; and

z is 0 to 10;

R_7 is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C(O)O-C₁-C₆ alkyl, C₂ to C₆ alkenyl, C₂ to C₆ alkynyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, and substituted C₃-C₆ cycloalkyl.

2. The compound according to claim 1, wherein:

R_1 is selected from the group consisting of SO₂-C₁-C₆ alkyl, SO₂-C₃-C₈ cycloalkyl, SO₂-substituted C₁-C₆ alkyl, SO₂-aryl, SO₂-substituted aryl, SO₂-heteroaryl, CN, SO₂-C₃-C₆ alkenyl, SO₂-C₃-C₆ alkynyl, SO₂-C₃-C₆ substituted alkenyl, and SO₂-C₃-C₆ substituted alkynyl;

R_2 is H or C₁-C₆ alkyl;

R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, O- C_1 - C_6 alkyl, and O- C_1 - C_6 substituted alkyl; and

R_7 is H or C_1 - C_6 alkyl.

3. The compound according to claim 1, wherein:

R_1 is selected from the group consisting of SO_2 - C_1 - C_4 alkyl, SO_2 - C_3 - C_5 cycloalkyl, and CN;

R_2 is H;

R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, O- C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, and O- $(CH_mX_n)_zCH_pX_q$; and

R_7 is H or C_1 - C_6 alkyl.

4. The compound according to claim 1, wherein:

R_1 is SO_2 - C_1 - C_4 alkyl;

R_2 is H;

each of R_3 , R_4 , R_5 and R_6 is H or F; and

R_7 is C_1 - C_6 alkyl.

5. The compound according to claim 1, wherein:

R_1 is SO_2 - C_3 - C_5 cycloalkyl;

R_2 is H;

R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are, independently, H or F; and

R_7 is C_1 alkyl.

6. The compound according to claim 1, wherein:

R_1 is SO_2 - C_3 - C_6 alkyl;

R_2 is H;

R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are, independently, H or F; and

R_7 is C_1 alkyl.

7. The compound according to claim 1, wherein:

R₁ is selected from the group consisting of SO₂-substituted C₂-C₆ alkyl, wherein the alkyl is substituted with one or more halogen, and CF₃.

8. The compound according to claim 1, wherein:

R₁ is a C(O) linking group to a second structure of formula (I) to form a dimer thereof.

9. The compound according to claim 1, 7, or 8, wherein R₂ is selected from the group consisting of H and SO₂-C₁-C₄ alkyl.

10. The compound according to claim 1, 7, 8, or 9, wherein R₃ is selected from the group consisting of H, C₁-C₃ alkyl, a halogen selected from the group consisting of F and Cl, and O-C₁-C₃ alkyl.

11. The compound according to claim 1, 7, 8, 9, or 10, wherein R₄ is selected from the group consisting of H and O-C₁-C₃ alkyl.

12. The compound according to claim 1, 7, 8, 9, 10, or 11, wherein R₅ is selected from the group consisting of H, C₁-C₃ alkyl, a halogen selected from the group consisting of F and Cl, and O-C₁-C₃ alkyl.

13. The compound according to claim 1, 7, 8, 9, 10, 11, or 12, wherein R₆ is selected from the group consisting of H and halogen, wherein the halogen is F.

14. The compound according to any one of claims 1 to 4 and 7 to 13, wherein R₇ is C₁ alkyl.

15. The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-*N*-(methylsulfonyl)methane sulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]butane-1-sulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-2,2,2-trifluoroethanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-isopropylbenzenesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]benzenesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-2-sulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-fluorophenyl]ethanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]ethanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-1-sulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]butane-1-sulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]propane-2-sulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]-methanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]ethanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,5-difluorophenyl]propane-2-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]methane-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethane-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-1-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]butane-1-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]propane-2-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]methane-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethane-sulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]propane-1-sulfonamide;

N-(4-bromophenyl)ethanesulfonamide;

Tert-butyl 2-cyano-5-{4-[(ethylsulfonyl)amino]phenyl}-1H-pyrrole-1-carboxylate;

N-[4-(5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-propyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;

N-[4-(1-butyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;

N-[4-(1-allyl-5-cyano-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;

N-[4-(5-cyano-1-prop-2-yn-1-yl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;

N-{4-[5-cyano-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrrol-2-yl]phenyl}ethanesulfonamide;

N-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide;
N-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethanesulfonamide;
N-[3-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]propane-1-sulfonamide;
N-[2-cyano-4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenyl]methanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]methanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]ethanesulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide;
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,5-difluorophenyl]butane-1-sulfonamide; and
N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-fluorophenyl]methanesulfonamide.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein said composition is an oral dosage unit.

18. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein said composition is a solid oral dosage unit.

19. The pharmaceutical composition according to any of claims 16 to 18, wherein said composition further comprises an estrogen.

2
62**MODULADORES DEL RECEPTOR DE CIANOPIRROL-SULFONAMIDA****PROGESTERONA Y SUS USOS****ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5

Los agonistas y antagonista (PR) del receptor de progesterona, también llamados moduladores PR, han sido descritos para su uso en contracepción y una variedad de otras indicaciones

10

Lo que se requiere es moduladores PR novedosos que sean útiles como contraceptivos.

RESUMEN DE LA INVENCION

15

En un aspecto, se suministran los moduladores PR.

En aún otro aspecto, se proporcionan los usos de los compuestos descritos aquí para la contracepción, terapia de reemplazo hormonal, inducción de amenorrea, sincronización del estro en material vivo, y el tratamiento y/o prevención de enfermedad neoplásica maligna o benigna, fibroides miometriales uterinos, endometriosis, hipertrofia prostática benigna, carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, 20 mama, colon, próstata, pituitaria, meningioma y otros tumores dependientes de hormona, dismenorrea, sangrado uterino disfuncional, síntomas relacionados con el ciclo, y síntomas de síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual. 25

En otro aspecto, se suministran las composiciones farmacéuticas que contienen el modulador PR.

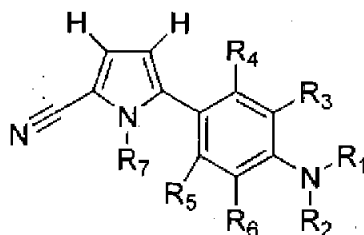
En un aspecto adicional, se suministran composiciones farmacéuticas que contienen el modulador PR en combinación con una progestina o estrógeno.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se suministran los compuestos útiles para la contracepción, terapia de reemplazo hormonal, sincronizar el estro, tratar la dismenorrea, tratar el sangrado uterino disfuncional, inducir amenorrea, tratar los síntomas relacionados con el ciclo, o tratar síntomas del síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual.

Un modulador del receptor de progesterona proporcionado aquí está caracterizado por tener la estructura de la fórmula I:



I

aa denda

R₁ se selecciona entre:

H,

CN,

5 SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-cicloalquilo C₃-C₈, SO₂-alquilo C₁-
C₆ sustituido, SO₂-arilo, SO₂-arilo sustituido, SO₂-
heteroarilo, SO₂-heterociclo, SO₂-alquenilo C₃-C₆, SO₂-
alquinilo C₃-C₆, SO₂-alquenilo C₃-C₆ sustituido, SO₂-alquinilo
C₃-C₆ sustituido,

10 C(O)-alquilo C₁-C₆, C(O)-cicloalquilo C₃-C₈, C(O)-alquilo
C₁-C₆ sustituido, C(O)-arilo, C(O)-arilo sustituido, C(O)-
heteroarilo, C(O)-heterociclo, C(O)-alquenilo C₃-C₆, C(O)-
alquinilo C₃-C₆, C(O)-alquenilo C₃-C₆ sustituido, C(O)-
alquinilo C₃-C₆ sustituido,

15 C(O)O-alquilo C₁-C₆, C(O)O-cicloalquilo C₃-C₈, C(O)O-
alquilo C₁-C₆ sustituido, C(O)O-arilo, C(O)O-arilo sustituido,
C(O)O-heteroarilo, C(O)O-heterociclo, C(O)O-alquenilo C₃-C₆,
C(O)O-alquinilo C₃-C₆, C(O)O-alquenilo C₃-C₆ sustituido,
20 C(O)O-alquinilo C₃-C₆ sustituido,

C(O)NH-alquilo C₁-C₆, C(O)NH-cicloalquilo C₃-C₈, C(O)N-
di-cicloalquilo C₃-C₈, C(O)N-di-alquilo C₁-C₆, C(O)N-di-
alquilo C₁-C₆ sustituido, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ sustituido,
25 C(O)NH-arilo, C(O)N-di-arilo, C(O)NH-arilo sustituido, C(O)N-
di-arilo sustituido, C(O)NH-heteroarilo, C(O)NH-heterociclo,
C(O)N-diheteroarilo, C(O)N-diheterociclo, C(O)NH-alquenilo
C₃-C₆, C(O)NH-alquinilo C₃-C₆, C(O)NH-alquenilo C₃-C₆

R_1 es un grupo de enlace a una segunda estructura de fórmula I para formar un dímero de fórmula I, dicho grupo de enlace se selecciona de $C(O)-$ o $S(O)_2-$,

5

R_2 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 , SO_2 -alquilo, y SO_2 -alquilo sustituido;

10

dado que por lo menos uno de R_1 o R_2 contiene un grupo que tiene un SO_2 unido al N o R_1 es un grupo de enlace $S(O)_2-$ o

15

R_1 y R_2 se unen para formar $-(C(R_8)_a(R_9)_b)_c-SO_2-(C(R_8)_d(R_9)_e)_f-$;

R_8 y R_9 son, independientemente, H, halógeno, o alquilo C_1 a C_6 ;

20

a y b son, independientemente, 0 a 2, dado que $a + b = 2$;

d y e son, independientemente, 0 a 2, dado que $a + b = 2$;

25

c y f son, independientemente, 0 a 5, dado que uno de c o f sea mayor de 0;

R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, $-(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, cicloalquilo C_3-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , O-alquilo sustituido C_1-C_6 , O- $(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, y heterociclo sustituido;

X es halógeno;

m y n son, independientemente, 0 a 2, dado que $m + n = 2$;

p y q son, independientemente, 0 a 3, dado que $p + q = 3$;

z es 0 a 10;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , C(O)O-alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2 a C_6 , alquinilo C_2 a C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 , y cicloalquilo C_3-C_6 sustituido.

En una modalidad, el compuesto tiene la estructura de fórmula I, en donde:

R_1 es H, SO_2 -alquilo C_1-C_6 (sustituido o no sustituido), SO_2 -cicloalquilo C_3-C_6 , SO_2 arilo (sustituido o no sustituido), SO_2 -heteroarilo o CN;

R₂ es H o alquilo C₁-C₆ (sustituido o no sustituido);

R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁-C₆ (sustituido o no sustituido),
5 cicloalquilo C₃-C₆, y O-alquilo C₁-C₆ (sustituido o no sustituido); y

R₇ es H o alquilo C₁-C₆.

10 En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la fórmula I, en donde:

R₁ es H, SO₂-alquilo C₁-C₄ o CN;

15 R₂ es H;

R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁-C₆ (sustituido o no sustituido), y O-alquilo C₁-C₆ (sustituido o no sustituido); y

20

R₇ es H o alquilo C₁-C₆.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la fórmula I, en donde:

25

R₁ es SO₂-alquilo C₁-C₄;

R₂ es H;

R₃, R₄, R₅ y R₆ son H; y

R₇ es alquilo C₁-C₆.

5 Así, en una modalidad, se suministran los compuestos de fórmula I, en donde R₁ o R₂ es un SO₂-alquilo C₁-C₄ (sustituido o no sustituido).

En una modalidad adicional, se suministran N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-N-(metilsulfonil)metano sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]butano-1-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]bencenosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-metilbencenosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-2-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil]metanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil]etanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]etanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-1-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]butano-1-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-

10

15

20

25

ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]-metano-
 sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-
 difluorofenil]etano-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-
 pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida; N-[4-
 5 (5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]butano-1-
 sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-
 difluorofenil]propano-2-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-
 1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]metano-sulfonamida;
 N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-
 10 (trifluorometil)fenil]etano-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-
 metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-1-
 sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-
 (trifluorometil)fenil]butano-1-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-
 metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-2-
 15 sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-
 (trifluorometoxi)fenil]metano-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-
 metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]etano-
 sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-
 (trifluorometoxi)fenil]propano-1-sulfonamida; N-(4-
 20 bromofenil)etanosulfonamida; 2-ciano-5-{4-
 {(etilsulfonil)amino}fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-
 butilo; N-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(5-ciano-1-etil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(5-ciano-1-propil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
 25 N-[4-(1-butil-5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(1-alil-5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
 N-[4-(5-ciano-1-prop-2-in-1-il-1H-pirrol-2-
 il)fenil]etanosulfonamida; N-{4-[5-ciano-1-(3-fenilpropil)-

1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida; N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida; N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida; N-[2-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]-metanosulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]etano-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida; N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, metabolito, o prodroga de estos.

Los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos por lo tanto pueden dar lugar a isómeros y diastereómeros ópticos. Aunque se muestran sin tener en cuenta la estereoquímica los compuestos pueden incluir isómeros y diastereómeros ópticos; estereoisómeros R y S racémicos y resueltos enantioméricamente puros; otras mezclas de estereoisómeros R y S; y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

El término "alquilo" se utiliza aquí para referirse tanto a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta o ramificada. En una modalidad, un grupo alquilo tiene 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono (es decir, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈). En otra modalidad, un grupo

decir, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆). En una modalidad adicional, un grupo alquilo tiene 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (es decir, C₁, C₂, C₃, o C₄).

5 El término "cicloalquilo" se utiliza aquí para referirse a grupos de hidrocarburo alifáticos saturados, cíclicos. En una modalidad, un grupo cicloalquilo tiene 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono (es decir, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈). En otra modalidad, un grupo cicloalquilo tiene 3 a
10 aproximadamente 6 átomos de carbono (es decir, C₃, C₄, C₅ o C₆).

El término "alquenilo" se utiliza aquí para referirse tanto a grupos alquilo de cadena recta y ramificada que
15 tienen uno o más enlaces dobles. En una modalidad, un grupo alquenilo contiene 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono (es decir, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈). En otra modalidad, un grupo alquenilo tiene 1 o 2 enlaces dobles carbono-carbono y 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono (es decir, C₃, C₄, C₅
20 o C₆).

El término grupo "alquinilo" se utiliza aquí para referirse tanto a grupos alquilo de cadena recta y ramificada que tiene uno o más enlaces triple carbono-carbono. En una
25 modalidad, un grupo alquinilo tiene 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono (es decir, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈). En otra modalidad, un grupo alquinilo contiene 1 o 2 enlaces triple carbono-carbono y 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono (es

Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", y "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo, respectivamente, que tienen uno o más sustituyentes que incluyen, sin limitarse a, halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, grupos heterocíclicos, arilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, amino, y ariltio.

10

El término "arilo" como se utiliza aquí se refiere a un sistema carbocíclico, aromático, por ejemplo, de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono, que puede incluir un anillo simple o múltiples anillos aromáticos fusionados o ligados juntos en donde por lo menos una parte de los anillos fusionados o ligados forman el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo, indeno, benzonaftilo, y fluorenilo.

20

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que se sustituye con uno o más sustituyentes que incluyen halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio, cuyos grupos se pueden sustituir. Deseablemente, un grupo arilo sustituido se sustituye con 1 a aproximadamente 4 sustituyentes.

25

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se utiliza aquí se pueden utilizar de manera intercambiable para referirse a anillos monocíclicos o multicíclicos estables, saturados o parcialmente insaturados de 3- a 9- miembros. El anillo heterocíclico tiene en su estructura átomos de carbono y uno o más heteroátomos que incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una modalidad, el anillo heterocíclico con 1 a 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Cuando el anillo heterocíclico contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura del anillo, los átomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar. El término "heterociclo" o "heterocíclico" también se refiere a anillos multicíclicos en el que un anillo heterocíclico se fusiona a un anillo arilo de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. El anillo heterocíclico se puede adherir al anillo arilo a través de un heteroátomo o átomo de carbono siempre que en la estructura de anillo heterocíclico resultante sea químicamente estable. En una modalidad, el anillo heterocíclico incluye sistemas de anillos multicíclicos que tienen entre 1 a 5 anillos.

Una variedad de grupos heterocíclicos se conocen en la técnica e incluyen, sin limitación, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos que contienen heteroátomos mezclados, anillos que contienen heteroátomo fusionado, y combinaciones de estos. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, piperidinilo,

tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, piranilo, pironilo, dioxinilo, piperazinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxazinilo, oxatiazinilo, benzopiranilo, benzoxazinilo y xantenilo.

5

El término "heteroarilo" como se utiliza aquí se refiere a un anillo monocíclico o multicíclico que contiene heteroátomos estable, aromático con 5 a 14 miembros. El anillo heteroarilo tiene en sus estructura átomos de carbono y uno o más heteroátomos que incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene entre 1 a aproximadamente 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Cuando el anillo heteroarilo contiene átomos de nitrógeno o azufre en la estructura del anillo, los átomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos multicíclicos en los cuales un anillo heteroarilo se fusiona a un anillo arilo. El anillo heteroarilo se puede adherir al anillo arilo a través de un heteroátomo o átomo de carbono dado que la estructura del anillo heterocíclico resultante es químicamente estable. En una modalidad, el anillo heteroarilo incluye sistemas multicíclicos que tienen 1 a 5 anillos.

Una variedad de grupos heteroarilo se conocen en la técnica e incluyen, sin limitación, anillos que contienen oxígeno, anillos que contienen nitrógeno, anillos que contienen azufre, anillos que contienen heteroátomos mezclados, anillos que contienen heteroátomo fusionado , y

incluyen, sin limitación, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, azepinilo, tienilo, ditiolilo, oxatolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, 5 oxatriazolilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, benzofuranilo, tionapteno, indolilo, benzazolilo, purindinilo, piranopirrolilo, isoindazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodiazonilo, naptilridinilo, benzotienilo, piridopiridinilo, acridinilo, 10 carbazolilo, y anillos purinilo.

El término "heterociclo sustituido" y "heteroarilo sustituido" como se utiliza aquí se refiere a un grupo heterociclo o heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes 15 que incluyen halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio. Un grupo heterociclo o heteroarilo sustituido puede tener 1, 2, 3, o 4 sustituyentes.

20

El término "ariltio" como se utiliza aquí se refiere a el grupo S(arilo), en donde el punto de adhesión es mediante el átomo de azufre y el grupo arilo se puede sustituir como se mencionó anteriormente. El término "alcoxi" como se 25 utiliza aquí se refiere al grupo O(alquilo), en donde el punto de adhesión es a través del átomo de oxígeno y el grupo alquilo se puede sustituir como se mencionó anteriormente. El término "ariloxi" como se utiliza aquí se refiere al grupo

de oxígeno y el grupo arilo se puede sustituir como se mencionó anteriormente.

El término "alquilcarbonilo" como se utiliza aquí se
5 refiere al grupo $C(O)(\text{alquilo})$, en donde el punto de adhesión es a través del átomo de carbono de la porción carbonilo y el grupo alquilo se puede sustituir como se mencionó anteriormente.

10 El término "alquilcarboxi" como se utiliza aquí se refiere al grupo $C(O)O(\text{alquilo})$, en donde el punto de adhesión es a través del átomo de carbono de la porción carboxi y el grupo alquilo se puede sustituir como se mencionó anteriormente.

15

El término "alquilamino" como se utiliza aquí se refiere a ambas aminas secundarias y terciarias en donde el punto de adhesión es a través del átomo de nitrógeno y los grupos alquilo se pueden sustituir como se mencionó anteriormente.

20 Los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

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

25 Los compuestos abarcan formas tautométicas de las estructuras provistas aquí caracterizadas por la bioactividad de las estructuras bosquejadas. Adicionalmente, los compuestos se pueden utilizar en la forma de sales derivadas

de bases farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables, metales álcali y metales alcalinotérreos.

Sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar a
5 partir de bases inorgánicas, deseablemente sales de metal
álcali, por ejemplo, sodio, litio, o potasio, y bases
orgánicas, tales como amonio, mono-, di-, y trimetilamonio,
mono-, di- y trietilamonio, mono-, di- y tripropil-amonio
(iso y normal), etil-dimetilamonio, bencildimetilamonio,
10 ciclohexilamonio, bencil-amonio, dibencilamonio, piperidinio,
morfolinio, pirrolidinio, piperazinio, 1-metilpiperidinio, 4-
etilmorfolinio, 1-iso-propil-pirrolidinio, 1,4-
dimetilpiperazinio, 1-n-butyl piperidinio, 2-metil-
piperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- y
15 trietanol-amonio, etil dietanolamonio, n-
butilmonoetanolamonio, tris(hidroximetil)metil-amonio,
fenilmono-etanol-amonio, y similares. Las sales alcalinas
fisiológicamente aceptables y las sales de metal
alcalinotérreos pueden incluir, sin limitación, sodio,
20 potasio, sales de calcio y magnesio en la forma de ésteres, y
carbamatos.

Otras formas de "pro-drogas" convencionales también
pueden ser utilizadas, las cuales, cuando se suministran en
25 tales formas, se convierten en la porción activa *in vivo*.
Tales otros compuestos pueden estar en la forma de ésteres,
carbamatos y otras formas de "prodroga" convencionales, las
cuales, cuando se administran en tal forma, se convierten en
la parte activa *in vivo*. En una modalidad, las prodrogas son

ésteres. Ver por ejemplo, B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

5

Como se describe aquí, los compuestos de la fórmula I y/o las sales, prodrugs o tautómeros de estos, se suministran en regímenes para contracepción, propósitos terapéuticos o profilácticos, como se describe aquí.

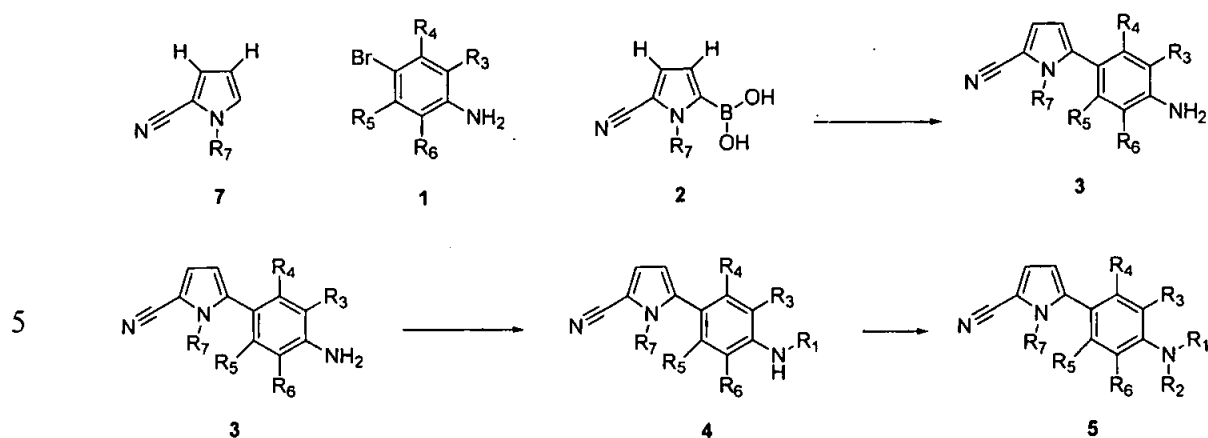
10

Los compuestos discutidos aquí también abarcan "metabolitos" que son productos únicos formados mediante procesar los compuestos por las células o el paciente. Deseablemente, los metabolitos se forman *in vivo*.

15

Los compuestos se preparan fácilmente por una persona versada en la técnica de acuerdo con los siguientes esquemas de materiales de partida disponibles comercialmente o materiales de partida que se pueden preparar utilizando procedimientos de la literatura. Estos esquemas muestran la preparación de compuestos representativos. Las variaciones sobre estos métodos, u otros métodos conocidos en la técnica, pueden ser utilizados de manera adecuada por aquellos versados en la técnica dada la información suministrada aquí.

20
25



Esquema 1

De acuerdo con el esquema 1, una bromoanilina apropiadamente sustituida (1) es convertida en el compuesto bajo la acción de un catalizador de paladio y un socio de acoplamiento adecuado tal como un ácido borónico o un derivado de estaño. La anilina puede también ser un cloro, yodo, o sulfonato derivado. El socio de acoplamiento puede estar formado *in situ* a partir del pirrol (7) y la diisopropilamida de litio y un borato de trialquilo o puede ser un ácido borónico (2) preformado como se describe en la Solicitud de Patente Estadounidense de la cual es co-propietario Publicación No. US-2005-0272702-A1, que se incorpora aquí como referencia. La fuente de paladio es normalmente tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) o cualquier otra fuente adecuada tal como paladio dibencilideno acetona en la presencia de tributilfosfina (Fu, G. C. et al. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122, 4020). Sistemas catalizadores alternos son descritos en Hartwig, et al. Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 5553. Una base también es requerida en la reacción; la escogencia normal son carbonato de sodio o potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de

potasio, o fosfato de potasio. La escogencia de disolventes incluye tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME), dioxano, etanol, agua, y tolueno. Dependiendo de la reactividad de los socios de acoplamiento y los reactivos, la reacción puede ser
5 conducida hasta en el punto de ebullición del disolvente, o puede también por supuesto ser acelerada bajo irradiación de microondas, si es necesario.

Los compuestos 4, en donde R_1 incluye un amida, son
10 fácilmente accesibles de los compuestos 3 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos incluyendo cloruros ácidos y ácidos carboxílicos combinados con un reactivo activante tal como diciclohexil-carbodiimida (DCC), hidrocloreuro de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-
15 etilcarbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (el reactivo PyBOP®); o para ejemplos adicionales ver, por ejemplo, R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Segunda Edición, John Wiley & Sons (1999). Los compuestos 4, en donde R_1
20 incluye un carbamato, son fácilmente accesibles de 3 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos incluyendo cloroformatos o carbonatos activados. los compuestos 4, en donde R_1 incluye una sulfonamida, son fácilmente accesibles a partir de los
25 compuestos 3 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos que incluyen cloruros de sulfonilo o ácidos sulfónicos combinados con un reactivo activante. los compuestos 4, en donde R_1 incluye una cianamida, son fácilmente accesibles de los compuestos 3 mediante la

reacción con reactivos electrofílicos tales como bromuro de cianógeno. los compuestos 4, en donde R_1 incluye una urea, son fácilmente accesibles de los compuestos 3 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos

5 que incluyen fosgeno (seguido por la reacción con una amina), cloruro de carbamoilo, e isocianatos. Estas reacciones son conducidas en un disolvente adecuado incluyendo cloruro de metileno, THF, dimetilformamida (DMF), o piridina en la presencia de una amina base tal como piridina, trietilamina,

10 o diisopropiletil amina. Las sales de metal que incluyen carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, son también bases adecuadas para la reacción. La anilina 3 puede también ser pretratada con una base fuerte, incluyendo bases de alquil litio, butóxido terciario de potasio,

15 hexametildisilazida de sodio y bases similares en un disolvente aprótico tal como éter o THF y luego reacciona con el reactivo electrofílico. Alternativamente, la anilina 3 puede ser disuelta directamente en un cloruro ácido, cloruro de sulfonilo, o cloroformato en la ausencia de disolvente o

20 base para generar los compuestos 4.

Los compuestos 5 son fácilmente accesibles de los compuestos 4 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos tales como cloruros ácidos, cloruros

25 de sulfonilo, cloroformatos, bromuro de cianógeno, isocianatos, y agentes alquilantes. Los agentes alquilantes comprenden comúnmente un alcano que posee un grupo de partida adecuado tal como un bromuro, yoduro, cloruro, o sulfonato. Ejemplos comunes de agentes alquilantes son el yoduro de

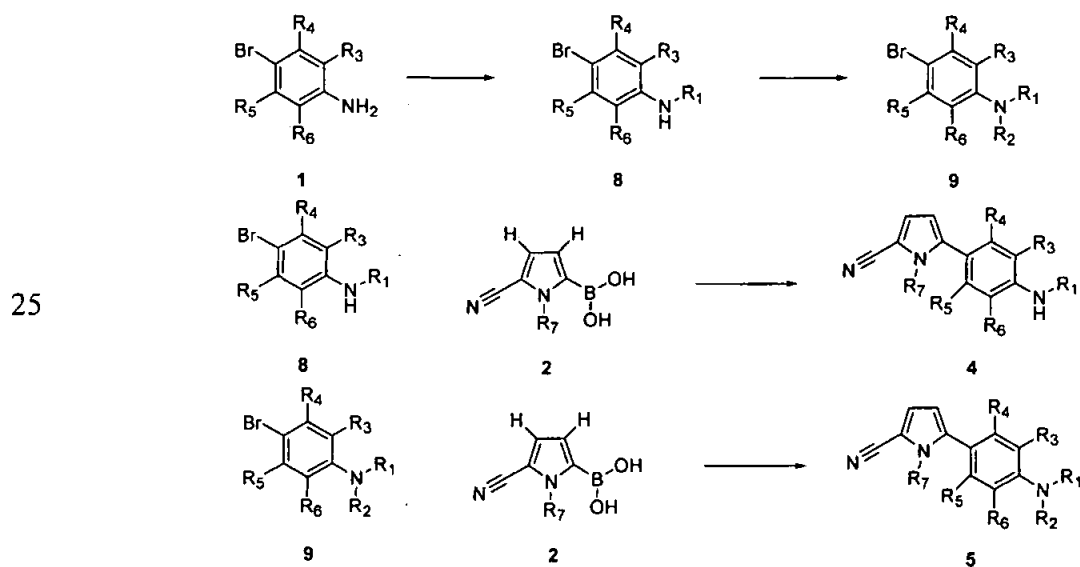
metilo, bromuro de bencilo, bromuro de propilo, cloruro de alilo, y el bromuro de propargilo. El ácido carboxílico correspondiente o el derivado de ácido sulfónico y un reactivo activante adecuado también pueden reaccionar con los

5 compuestos 4 para dar los compuestos 5. Estas reacciones son conducidas en un disolvente adecuado que incluye cloruro de metileno, THF, DMF, o piridina en la presencia de una amina base tal como piridina, trietilamina, o diisopropiletil amina. Las sales de metal que incluyen el carbonato de sodio,

10 el carbonato de cesio, o el carbonato de potasio también son bases adecuadas para la reacción. El derivado 4 de anilina puede también ser pretratado con una base fuerte, que incluye una base de alquil litio, de butóxido terciario de potasio, hexametildisilazida de sodio y bases similares en un

15 disolvente aprótico tal como éter o THF y luego se hace reaccionar con el reactivo electrofílico. Alternativamente el derivado 4 de anilina puede ser disuelto directamente en un cloruro ácido, en un cloruro de sulfonilo, o cloroformato en la ausencia de disolvente o base para generar los compuestos

20 5.



Esquema 2

Un método alternativo para la producción de los compuestos 4 y 5 se muestra en el Esquema 2. Los compuestos 8, en donde R_1 incluye una amida, son fácilmente accesibles de la anilina 1 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos que incluye cloruros ácidos y ácidos carboxílicos combinados con un reactivo activante. Los compuestos 8, en donde R_1 incluye un carbamato, son fácilmente accesibles de anilina 1 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos que incluye cloroformatos o carbonatos activados. Los compuestos 8, en donde R_1 incluye una sulfonamida, son fácilmente accesibles de anilina 1 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos que incluye cloruros de sulfonilo o ácidos sulfónicos combinados con un reactivo activante tal como PCl_5 , $POCl_3$, DCC, EDC, el reactivo PyBOP®, o para ejemplos adicionales ver, por ejemplo, R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Segunda Edición, John Wiley & Sons (1999). Los compuestos 8, en donde R_1 incluye una cianamida, son fácilmente accesibles de anilina 1 mediante la reacción con reactivos electrofílicos tales como bromuro de cianógeno. Los compuestos 8, en donde R_1 incluye una urea, son fácilmente accesibles de anilina 1 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos que incluye fosgeno, trifosgeno, difosgeno, diimidazol de carbonilo, cloruros de carbamoilo, e isocianatos. Estas reacciones son conducidas en un disolvente adecuado que incluye cloruro de metileno, THF, DMF, o piridina en la presencia de una amina base tal como piridina, trietilamina,

o diisopropiletil amina. Las sales de metal que incluyen carbonato de sodio, carbonato de cesio, o carbonato de potasio son también bases adecuadas para la reacción. La anilina 1 puede también ser pretratada con una base fuerte,
5 que incluye bases de alquil litio, butóxido terciario de potasio, hexametildisilazida de sodio y bases similares en un disolvente aprótico tal como éter o THF y luego se hace reaccionar con el reactivo electrofílico. Alternativamente la anilina 1 puede ser disuelta directamente en cloruros ácidos,
10 cloruros de sulfonilo, o cloroformato en la ausencia de disolvente o base para generar los compuestos 8.

Los compuestos 9 de bromoanilina son fácilmente accesibles de los compuestos 8 de bromoanilina sustituida
15 mediante la reacción con una amplia variedad de reactivos electrofílicos tales como cloruros ácidos, cloruros de sulfonilo, cloroformatos, bromuro de cianógeno, isocianatos, y agentes alquilantes. Los agentes alquilantes están compuestos comúnmente de un alcano que posee un grupo de
20 partida adecuado tal como un bromo, yodo, cloro, o sulfonato. Ejemplos comunes de agentes alquilantes son el yoduro de metilo, el bromuro de bencilo, el bromuro de propilo, el cloruro de alilo, y el bromuro de propargilo. Los ácidos carboxílicos o derivados de ácidos sulfónicos
25 correspondientes y un reactivo activante adecuado también pueden ser reactivos con los compuestos 8 para dar los compuestos 9. Estas reacciones son conducidas en disolvente adecuado que incluye cloruro de metileno, THF, DMF, o piridina en la presencia de una amina base tal como piridina,

triethylamina, o diisopropyletil amina. Las sales de metal que incluyen carbonato de sodio, carbonato de cesio, o carbonato de potasio son también bases adecuadas para la reacción. El derivado de anilina 8 puede también ser pretratado con una
5 base fuerte, que incluye bases de alquil litio, butóxido terciario de potasio, hexametildisilazida de sodio y bases similares en un disolvente aprótico tal como éter o THF y luego se hacen reaccionar con el reactivo electrofílico. Alternativamente el derivado 8 de anilina puede ser disuelto
10 directamente en un cloruro ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformato en la ausencia de disolvente o base para generar los compuestos 9.

La bromoanilina 8 sustituida o la bromoanilina 9 con
15 convertidos en los compuestos 4 o compuestos 5 respectivamente, bajo la acción de un catalizador de paladio y un socio de acoplamiento adecuado tal como un ácido borónico o un derivado de estaño. La anilina puede también ser un derivado de cloro, yodo, o sulfonato. El socio de
20 acoplamiento puede estar formado *in situ* a partir del pirrol (7) (ver, esquema 1) y la diisopropilamida de litio y un borato de trialquilo o puede ser el ácido borónico preformado (2). La fuente de paladio es normalmente tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) u otra fuente adecuada
25 tal como paladio dibencilideno acetona en la presencia de tributilfosfina (Fu, G. C. et al. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122, 4020, para sistemas de catalizador alternos ver también Hartwig, J. F. et al. Journal of Organic Chemistry, 2002, **67**, 5553). También se

requiere una base en la reacción y las escogencias normales son carbonato de sodio o potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, o fosfato de potasio. La escogencia de los disolventes incluye THF, dimetoxietano, dioxano, etanol, 5 agua, y tolueno. Dependiendo de la reactividad de los socios de acoplamiento y los reactivos, la reacción puede ser conducida hasta el punto de ebullición de los disolventes, o puede también ser acelerada bajo irradiación con microondas, si es necesario.

10

También se describen las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos discutidos aquí y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estos compuestos y composiciones pueden ser usados en métodos de tratamiento que 15 incluyen administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más compuestos según se describió anteriormente como moduladores del receptor de progesterona.

20

Los compuestos pueden ser utilizados en métodos de contracepción, terapia de reemplazo hormonal, y tratamiento y/o prevención de enfermedad neoplásica maligna o benigna, fibroides miometriales uterinos, endometriosis, hipertrofia prostática benigna; carcinomas y adenocarcinomas del 25 endometrio, ovario, pecho, colon, próstata, pituitaria, meningioma y otros tumores dependientes de hormonas, dismenorrea, sangrado uterino disfuncional, síntomas relacionados con el ciclo, y síntomas de síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; y para

inducir amenorrea. Usos adicionales de los presentes moduladores del receptor de progesterona incluyen la sincronización del estro en material vivo.

5 El término "síntomas relacionados con el ciclo" se refiere a síntomas psicológicos y físicos asociados con un ciclo menstrual de la mujer que surge en la fase luteal del ciclo menstrual. Se ha reportado que la mayoría de las mujeres informan experimentar síntomas relacionados con el
10 ciclo. Los síntomas generalmente desaparecen después del establecimiento de la menstruación, y el paciente está libre de los síntomas durante el resto de la fase folicular. La naturaleza cíclica de la variación de los síntomas es característica de los síntomas relacionados con el ciclo.

15

Los síntomas relacionados con el ciclo ocurren en alrededor del 95% de mujeres quienes experimentan algunos cambios físicos o en el genio con sus ciclos menstruales. Solamente alrededor de un tercio de aquellas mujeres
20 experimentan síntomas moderados a severos relacionados con el ciclo. 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 el ciclo es la disminución o eliminación de los síntomas en dos
25 semanas después de la menstruación hasta la ovulación.

El término "síntomas relacionados con el ciclo" se refiere a síntomas psicológicos (por ejemplo, cambios en el genio, irritabilidad, ansiedad, carencia de concentración, o

disminución en el deseo sexual) y síntomas físicos (por ejemplo, dismenorrea, distensión del pecho, hinchamiento, fatiga, o cambios en la alimentación) asociados con el ciclo menstrual de la mujer. Los síntomas relacionados con el ciclo
5 que ocurren después de la ovulación pero antes de la regla y usualmente terminan al comenzar el periodo menstrual o poco después de este. Los síntomas relacionados con el ciclo incluyen, pero no se limitan a, dismenorrea y síntomas relacionados con el ciclo entre moderados a severos.

10

Adecuadamente, los moduladores PR son formulados para el suministro mediante cualquier vía o ruta adecuada incluyendo, por ejemplo, transdérmica, mucosal (intranasal, bucal, vaginal), oral, parenteral, etc., mediante cualquier
15 dispositivo de suministro adecuado incluyendo, por ejemplo, parches transdérmicos, cremas al tópicas o geles tópicos, un anillo vaginal, entre otros.

Cuando los compuestos son empleados para las utilidades
20 anteriores, pueden ser combinados con uno o más portadores 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
25 ejemplo, cerca de 0.05 a 5% de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, entre cerca de 10 a 50% de azúcar, y elíxires que contienen, por ejemplo, desde cerca de 20 a 50% de etanol, y similares, o parenteralmente en la forma de soluciones inyectables estériles o suspensiones

estériles que contienen entre cerca de 0.05 a 5% de agente suspendido en un medio isotónico. Tales preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, desde cerca de 25 a aproximadamente 90% del ingrediente activo en combinación con el portador, más usualmente entre cerca del 5% y 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. En una modalidad, resultados satisfactorios son obtenidos cuando los compuestos son administrados en una dosificación diaria desde cerca de 0.5 a aproximadamente 500 mg/kg del peso del cuerpo del animal, deseablemente dados en dosis divididas una a cuatro veces por día, o en una forma de liberación sostenida. En otra modalidad, para animales mamíferos más grandes, la dosificación diaria total es de cerca de 1 a 100 mg. En otra modalidad, la dosificación diaria total es desde cerca de 2 a 80 mg. Las formas de dosificación adecuadas para uso interno comprenden desde cerca de 0.5 a 500 mg del compuesto activo en mezcla íntima con un portador sólido o líquido farmacéuticamente aceptable. Este régimen de dosis puede ser ajustado para suministrar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, dosis diversas divididas pueden ser administradas diariamente o la dosis puede ser reducida proporcionalmente como se indicó mediante las exigencias de la situación terapéutica.

Los compuestos pueden ser administrados oralmente lo mismo que mediante vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea. Los portadores sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los portadores líquidos incluyen agua 5 estéril, polietilenglicoles, tensoactivos no-iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, de maní o de ajonjolí, y son apropiados a la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular de administración deseada. Los 10 adyuvantes acostumbradamente empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas pueden ser incluidos ventajosamente, tales como agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes preservantes, y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, hidroxitoluena butilado 15 (BHT) y hidroxianisol butilado (BHA).

Las composiciones farmacéuticas desde el punto de vista de facilidad de preparación y administración son las composiciones sólidas, particularmente las tabletas y las 20 cápsulas llenas duras o llenas líquidas. La administración oral de los compuestos es deseable.

Los compuestos también pueden ser administrados parenteral o intraperitonealmente. Las soluciones o 25 suspensiones de los compuestos como una base libre o sal farmacológicamente aceptable pueden ser preparada en agua mezclada adecuadamente con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden ser preparadas en glicerol, líquido, polietilenglicoles y mezclas

de estos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para impedir el crecimiento de microorganismos.

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

20 Los compuestos pueden también ser administrados vía anillo vaginal. Adecuadamente, el uso del anillo vaginal es temporizado al ciclo de 28 días. En una modalidad, el anillo es insertado dentro de la vagina, y este permanece en su lugar durante 3 semanas. Durante la cuarta semana, el anillo
25 vaginal es removido y la regla ocurre. La siguiente semana se inserta un nuevo anillo para ser llevado otras 3 semanas hasta que es tiempo para el siguiente periodo. En otra modalidad, el anillo vaginal es insertado semanalmente, y es remplazado durante tres semanas consecutivas. Entonces, luego

de una semana sin anillo, un nuevo anillo es insertado para iniciar un nuevo régimen. Todavía en otra modalidad, el anillo vaginal es insertado durante periodos de tiempo más largos o más cortos.

5

Para usarse en el anillo vaginal, un compuesto modulador de PR es formulado de una manera similar a aquella descrita para los compuestos contraceptivos descritos previamente para suministro vía un anillo vaginal. Ver, por ejemplo, las

10 Patentes Estadounidenses Nos. 5,972,372; 6,126,958 y 6,125,850.

En aún otro aspecto, el compuesto o compuestos moduladores de PR son suministrados vía un parche

15 transdérmico. Adecuadamente, el uso del parche es temporizado al ciclo de 28 días. En una modalidad, el parche es aplicado mediante un adhesivo adecuado sobre la piel, en donde este permanece en su lugar durante una semana y es reemplazado semanalmente por un periodo total de tres semanas. Durante la

20 cuarta semana, no se aplica parche y la regla ocurre. La siguiente semana se aplica un nuevo parche para llevarse y empezar un nuevo régimen. Todavía en otra modalidad, el parche permanece en su lugar durante periodos de tiempo más largos o más cortos.

25

En una modalidad, el modular o moduladores PR son usados en regímenes cíclicos que involucran la administración del modulador PR solo. En otra modalidad, el régimen cíclico involucra la administración de un modulador de PR en

combinación con un estrógeno o progestina, o ambos. Particularmente deseable las progestinas pueden ser seleccionadas entre aquellas descritas en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,355,648; 6,521,657; 6,436,929; 5 6,540,710; y 6,562,857 y la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense No. 2004-0006060-A1. Todavía otras progestinas se conocen en la técnica y pueden ser seleccionadas fácilmente. En una modalidad, se suministran los regímenes de combinación con el agonista de PR (es decir, 10 progestina) tanaproget 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Adicionalmente se han incluido regímenes de administración llevados a cabo durante 28 días consecutivos. 15 Estos regímenes pueden ser continuos o pueden involucrar una porción terminal del ciclo, por ejemplo, 0 a 7 días, que contienen la administración de ninguna progestina, estrógenos o anti-progestinas. Ver, por ejemplo, los regímenes descritos en la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 20 US-2006-0009509-A1, que se incorpora aquí como referencia.

Los regímenes descritos aquí pueden ser utilizados para la contracepción, o para cualquiera de las otras indicaciones descritas aquí. Donde la administración es para la 25 contracepción, las composiciones pueden ser formuladas en unidades de dosificación orales.

Cuando se han utilizado para la contracepción, los moduladores PR pueden ser administrados a una hembra de edad

que lleva niño, solo o en combinación con un estrógeno. Para los primeros 14 a 24 días del ciclo, un agente progestacional es administrado, deseablemente en un rango de dosis igual en actividad progestacional de cerca de 35 µg a cerca de 150 µg de levonorgestrel por día, y más deseablemente igual en actividad a cerca de 35 µg hasta cerca de 100 µg de levonorgestrel por día. Un modulador 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. El modulador de PR en estas combinaciones puede ser administrado en una dosis de alrededor de 2 µg hasta cerca de 50 µg por día y el estrógeno puede ser administrado en una dosis de alrededor de 10 µg hasta cerca de 35 µg por día. En una administración oral, un empaque o kit que contiene 28 tabletas incluirá una tableta placebo sobre aquellos días cuando el modulador PR o la progestina o el estrógeno no se administra.

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

Ejemplos de regímenes administrados oralmente durante un ciclo de 28 días incluyen la administración de un agente

progestacional solamente para los primeros 21 días en una dosis diaria igualen actividad progestacional entre cerca de 35 a cerca de 100 µg de levonorgestrel. Un compuesto modulador de PR puede entonces ser administrado en una dosis

5 diaria desde cerca de 1 a 200 mg desde el día 22 al día 24, seguido por ninguna administración o una administración de un placebo para los días 25 a 28. Es más deseable que las dosis diarias de cada ingrediente activo relevante sean incorporadas en una unidad de dosificación diaria única

10 combinada, totalizando 28 unidades diarias para un ciclo de 28 días.

En otro régimen, un agente progestacional puede ser coadministrado para los primeros 21 días a una dosis diaria

15 igual en actividad progestacional desde cerca de 35 hasta cerca 150 µg de levonorgestrel, deseablemente igual en la actividad desde deseablemente igual en la actividad desde cerca de 35 a cerca de 100 µg de levonorgestrel, con un estrógeno, tal como etinil estradiol, en un rango de dosis

20 diaria desde cerca de 10 a cerca de 35 µg. Esto puede ser seguido como se describió anteriormente con un modulador de PR administrado a una dosis diaria desde cerca de 1 hasta 250 mg desde el día 22 hasta el día 24, seguido por la no administración o la administración de un placebo durante los

25 días 25 a 28.

Todavía otro régimen incluirá la co-administración desde los días 1 a 21 de un agente progestacional, por ejemplo, levonorgestrel, administrado a una dosis diaria igual en

actividad progestacional desde cerca de 35 a cerca de 100 µg de levonorgestrel, y un estrógeno, tal como etinil estradiol, en un rango de dosis diario desde cerca de 10 hasta cerca de 35 µg. Esto será seguido en los días 22 a 24 mediante la co-
5 administración de un modulador de PR (1 a 250 mg/día) y un estrógeno, tal como etinil estradiol, en una dosis diaria desde cerca de 10 a cerca de 35 µg. Desde el día 25 al día 28, este régimen puede ser seguido por la no administración o la administración de un placebo.

10

Los compuestos y composiciones pueden estar incluidos en kits o empaques de formulaciones farmacéuticas diseñadas para uso en los regímenes descritos aquí. Estos kits son diseñados deseablemente para la administración oral diaria durante un
15 ciclo de 28 días deseablemente para una administración oral por día, y organizados de modo que se indica 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
20 cada uno de los días especificados, deseablemente una tableta oral contendrá cada una de las dosis diarias combinadas indicadas.

De acuerdo con los regímenes descritos anteriormente, un
25 kit de 28 días puede contener (a) una fase inicial desde unidades de dosificación de 14 a 21 diarias de un agente progestacional igual en actividad progestacional a cerca de 35 hasta cerca de 150 µg de levonorgestrel, deseablemente igual en actividad progestacional desde cerca de 35 a cerca

de 100 µg de levonorgestrel; (b) una segunda fase desde unidades de dosificación diarias de 1 a 11 de un compuesto modulador de PR, cada unidad de dosis diaria contiene el compuesto modulador de PR en una dosificación diaria desde
5 cerca de 1 a 250 mg; y (c) opcionalmente, una tercer fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para el resto de los días del ciclo en el cual no se da ningún modulador PR (es decir, antiprogestina o progestina) o estrógeno.

10 En una modalidad de este kit, la fase inicial involucra 21 unidades de dosificación diaria según se describió en el pasaje precedente, una segunda fase de 3 unidades de dosificación diaria para los días 22 a 24 de un compuesto modulador de PR y una tercera fase opcional de 4 unidades
15 diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los días 25 a 28.

En otra modalidad, un régimen empacado o kit de 28 días de ciclo contiene, una primera fase de unidades de
20 dosificación diaria 18 a 21, y más deseablemente, 21 días, como se describió en los pasajes precedentes, y adicionalmente incluye como estrógeno, etinil estradiol en un rango de dosis diaria desde cerca de 10 a cerca de 35 µg; una segunda fase desde unidades de dosificación 1 a 7, y
25 deseablemente, 4 unidades de dosificación diaria, como se describió anteriormente, y un placebo opcional para cada uno de los días 0-9 restantes, o cerca de 4 días, en el ciclo de 28 días en el cual ningún agente progestacional, estrógeno o antiprogestina es administrado.

Un régimen empacado o kit de 28 días incluye (a) una primera fase desde unidades de dosis diaria 18 a 21, cada una contiene un agente progestacional 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 de 100 μg de levonorgestrel, y etinil estradiol en un rango de dosis diaria desde cerca de 10 hasta cerca de 35 μg ; (b) una segunda fase desde unidades de dosis diaria 1 a 7, cada unidad de dosis diaria contiene un modulador de PR en una concentración de 1 a 250 mg y etinil estradiol en una concentración desde cerca de 10 hasta cerca de 35 μg ; y (c) opcionalmente, un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los días 0-9 restantes en el ciclo de 28 días en el cual no se da ningún agente progestacional, estrógeno o antiprogestina.

En una modalidad, el paquete o kit ya descrito incluye una primera fase de 21 unidades de dosificación diarias; una segunda fase de 3 unidades de dosificación diarias para los días 22 a 24, cada unidad de dosificación diaria contiene un modulador de PR en una concentración entre 2 a 200 mg y etinil estradiol en una concentración desde cerca de 10 hasta cerca de 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 regímenes y kits ya descritos, es deseable que la dosis diaria de cada uno de los componentes

farmacéuticamente activos del régimen permanezcan fijos en cada fase particular en la cual son administrados. También debe entenderse que las unidades de dosis diaria descritas deben ser administradas en el orden descrito, con la primera
5 fase seguida en orden por la segunda y la tercera fases. Para ayudar a cumplir con facilidad con cada régimen, también es deseable que los kits contengan el placebo descrito para los días finales del ciclo. Es deseable adicionalmente que cada paquete o kit comprende un paquete farmacéuticamente
10 aceptable que tenga indicadores para cada día del ciclo de 28 días, tal como un paquete de burbuja marcado o paquetes dispensadores de dial conocidos en la técnica.

Como se usa aquí, los términos agente anti-
15 progestacional, anti-progestinas y antagonistas del receptor de progesterona se entiende que son sinónimos. Similarmente, progestinas, agentes progestacionales y agonistas del receptor de progesterona se entienden que se refieren a compuestos de la misma actividad.

20

Estos regímenes de dosificación pueden ser ajustados para suministrar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, diversas dosis divididas de cada componente pueden ser administradas diariamente o las dosis pueden ser
25 incrementadas proporcionalmente o reducidas según se indico por las exigencias de la situación terapéutica. En las descripciones dadas aquí la referencia a una unidad de dosificación diaria puede también incluir unidades divididas

que son administradas durante el curso de cada día del ciclo contemplado.

Los compuestos y composiciones pueden adicionalmente ser
5 provistos en kits y dispositivos de suministro para una
variedad de otros usos terapéuticos como se describió aquí
incluyendo, por ejemplo, terapia de reemplazo hormonal, el
tratamiento y/o la prevención de enfermedades neoplásicas
malignas o benignas. Tales kits contienen componentes en
10 adición a los compuestos, incluyendo, por ejemplo,
instrucciones para el suministro de los compuestos
diluyentes, frascos, jeringas, empaques, y otros elementos.

Tales kits pueden estar adaptados opcionalmente para la
15 aplicación seleccionada, por ejemplo, terapia de reemplazo
hormonal, tratamiento y/o prevención de fibroides
miometriales uterinos, endometriosis, hipertrofia prostática
benigna; carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario,
pecho, colon, próstata, pituitaria, meningioma y otros
20 tumores dependientes de hormonas, dismenorrea, sangrado
uterino disfuncional, síntomas relacionados con el ciclo, y
síntomas del síndrome premenstrual y trastornos disfóricos
premenstrual; para la inducción de amenorrea; o la
sincronización del estro en material vivo.

25

Los siguientes ejemplos se suministran para ilustrar la
invención y no para limitar el alcance de la misma. Una
persona versada en la técnica podrá apreciar que en los

161

siguientes ejemplos, se pueden hacer modificaciones cuyo significado está abarcado por el espíritu y alcance de la invención.

5 EJEMPLOS

Ejemplo 1: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida

10 El procedimiento general para la sulfonilación de 5-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo es como sigue.

Se disuelve 5-(4-Aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (98 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (2 mL) y se
15 agrega trietilamina (87 µL, 0.6 mmol). Se agrega cloruro de Propano sulfonilo (62 µL, 0.55 mmol) y la mezcla se agita 16 horas. La mezcla se diluye con 50% de éter en acetato de etilo y se lava con agua, NaHCO₃ saturado, HCl 2N, solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. La cromatografía
20 flash (0%-100% de acetato de etilo en hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida (0.039 g).

Pureza HPLC 97.8 % en 210-370 nm, 8.8 min.; 97.7% en 284
25 nm, 8.8 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5µ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para C₁₅H₁₇N₃O₂S + H⁺, 304.11142; encontrado (ESI-

Ejemplo 2: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-*N*-(metilsulfonil)metano sulfonamida

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general para sulfonilación de 5-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo utilizando cloruro de metano sulfonilo (43 µL, 0.55 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-*N*-
10 (metilsulfonil)metanosulfonamida (0.021 g).

Pureza HPLC 95.3% en 210-370 nm, 8.0 min.; 95.3% en 290 nm, 8.0 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5µ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para C₁₄H₁₅N₃O₄S₂ + H⁺, 354.05767; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]⁺), 354.05748.

Ejemplo 3: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]butano-
20 1-sulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general para sulfonilación de 5-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo utilizando cloruro de butano sulfonilo (72 µL, 0.55 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]butano-1-sulfonamida (0.026 g).

Pureza HPLC 98.9% en 210-370 nm, 9.3 min.; 98.9% en 284

x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_2S + H^+$, 318.12707; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 318.12729.

5

Ejemplo 4: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el
10 procedimiento general para sulfonilación de 5-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo utilizando 2,2,2-trifluoroetanosulfonil chloride (55 μ L, 0.55 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida (0.014 g).

15

Pureza HPLC 100% en 210-370 nm, 9.0 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min.

20

Ejemplo 5: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el
25 procedimiento general para sulfonilación de 5-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo utilizando cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (120 mg, 0.55 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-

Pureza HPLC 97.2% en 210-370 nm, 10.3 min.; 97.2% en 286 nm, 10.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_2S + H^+$, 380.14272; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 380.14319.

Ejemplo 6: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]bencenosulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general para sulfonilación de 5-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo utilizando bencenosulfonil chloride (70 μL, 0.55 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]benceno sulfonamida (0.046 g).

Pureza HPLC 93.0% en 210-370 nm, 9.3 min.; 94.8% en 286 nm, 9.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para $C_{18}H_{15}N_3O_2S + H^+$, 338.09577; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 338.09611.

Ejemplo 7: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el

1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo utilizando cloruro de p-toluenesulfonilo (105 mg, 0.55 mmol) para proporcionar N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-metilbencenosulfonamida (0.036 g).

5

Pureza HPLC 98.3% en 210-370 nm, 9.7 min.; 97.8 % en 286 nm, 9.7 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: 10 calculado para C₁₉H₁₇N₃O₂S + H⁺, 352.11142; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 352.11183.

Ejemplo 8: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-2-sulfonamida

15

Se disuelve 5-(4-Aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.27 g, 1.37 mmol) en cloruro de isopropil sulfonilo (0.50 mL, 2.8 mmol) y se calienta a 70° C durante 6 horas. La mezcla se enfría y se diluye con agua y se extrae 20 con acetato de etilo. Los orgánicos se combinan, se lavan con agua, solución salina, se secan sobre MgSO₄, y se concentran. La cromatografía flash (0%-100% de acetato de etilo en hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-2-sulfonamida (0.009 g).

25

Pureza HPLC 94.7% en 210-370 nm, 8.8 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon.

calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_2S + H^+$, 304.1114; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 304.1132.

Ejemplo 9: N -[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

Se disuelve 5-(4-Aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1.3 g, 6 mmol) en piridina (10 mL), se agrega cloruro de etano sulfonilo (0.54 mL, 5.7 mmol), la mezcla se agita durante 4 horas, y luego se agrega agua. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, $CuSO_4$ saturado, HCl 2N, solución salina, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. La cromatografía flash (5%-50% de acetato de etilo en hexano) produce N -[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida (1.33 g).

Pureza HPLC 100% en 210-370 nm, 8.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para $C_{14}H_{15}N_3O_2S + H^+$, 290.09577; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 290.0958.

Ejemplo 10: N -[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida

25

Se disuelve 5-(4-Aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.5 g, 2.3 mmol) en piridina (5 mL), se agrega cloruro de metano sulfonilo (0.16 mL, 2.1 mmol), la mezcla se agita durante 4 horas, y luego se agrega agua. La mezcla se

diluye con acetato de etilo y la mezcla se lava con agua, CuSO₄ saturado, HCl 2N, solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. La cromatografía flash (5%-50% de acetato de etilo en hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida (0.382 g).

MS (ES) m/z 276.1; Pureza HPLC 100% en 210-370 nm, 7.9 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min.

Ejemplo 11: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil] metanosulfonamida

Se disuelve 5-(4-amino-3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.15 g, 0.70 mmol) en piridina (1.5 mL), se agrega cloruro de metano sulfonilo (0.05 mL, 0.63 mmol), la mezcla se agita durante 4 horas, y luego se agrega agua. La mezcla se diluye con acetato de etilo y la mezcla se lava con agua, CuSO₄ saturado, HCl 2N, solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. La cromatografía flash (5%-50% de acetato de etilo en hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil] metano sulfonamida (0.147 g).

Pureza HPLC 98.3% en 210-370 nm, 7.8 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS:

calculado para $C_{13}H_{12}FN_3O_2S + H^+$, 294.07070; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 294.0696.

Ejemplo 12: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil] etanosulfonamida

Se disuelve 5-(4-amino-3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.31 g, 1.44 mmol) en piridina (3 mL), se agrega cloruro de etano sulfonilo (0.12 mL, 1.3 mmol), la mezcla se agita durante 4 horas, y luego se agrega agua. La mezcla se diluye con acetato de etilo y la mezcla se lava con agua, $CuSO_4$ saturado, HCl 2N, solución salina, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. La cromatografía flash (5%-50% de acetato de etilo en hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil] etano sulfonamida (0.127 g).

Pureza HPLC 100 % en 210-370 nm, 8.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para $C_{14}H_{14}FN_3O_2S + H^+$, 308.08635; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 308.0855.

Ejemplo 13: 5-(4-amino-2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se agregan 4-Bromo-3-fluoroanilina (0.95 g, 5.0 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirrolborónico (1.35 g, 9.0 mmol), KF (0.96 g, 16.5 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (120 mg, 0.125 mmol) a un

frasco de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno. El frasco se sella y se purga con nitrógeno durante 5 minutos. Se agrega THF (12.5 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. Una solución de tri-*t*-butilfosfina (10% en peso en hexanos) (0.74 mL, 0.25 mmol) se agrega por vía de jeringa y la mezcla se agita vigorosamente en 25° C durante 16 horas. La mezcla se diluye con 250 mL de EtOAc, se filtra a través de un tapón de gel de sílice, se lava con 200 mL de EtOAc y se concentra para dar un semisólido crudo café/negro.

10 La purificación por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5%-100% de acetato de etilo en hexano) produce 5-(4-amino-2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo como un sólido blanco (1.05 g, 98%).

15 Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 8.4 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 216.0.

20

Ejemplo 14: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil] metanosulfonamida

Se disuelve 5-(4-amino-2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.20 g, 0.93 mmol) en piridina (2.0 mL). Se agrega cloruro de metanosulfonilo (0.07 mL, 0.9 mmol) y la mezcla se agita durante 16 horas, seguido por la adición de agua. La mezcla se diluye con acetato de etilo y luego se lava con agua, CuSO₄ saturado, HCl 2N, solución salina, se

25

seca sobre MgSO_4 , y se concentra. El producto crudo se purifica por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-50% de acetato de etilo en hexano) para producir 0.18 g de N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]metanosulfonamida.

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 8.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 293.9.

Ejemplo 15: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil] etanosulfonamida

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 utilizando cloruro de etano sulfonilo (85 μ L, 0.9 mmol) para proporcionar N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]etanosulfonamida (0.135 g).

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 9.7 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$, 308.08635; encontrado (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 308.0867.

Ejemplo 16: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-1-sulfonamida

La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 utilizando cloruro de Propano sulfonilo (50 µL, 0.45 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-1-sulfonamida (96 mg).

Pureza HPLC 99.2% en 210-370 nm, 9.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5µ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 321.9.

15

Ejemplo 17: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]butano-1-sulfonamida

La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 utilizando cloruro de butano sulfonilo (58 µL, 0.45 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]butano-1-sulfonamida (60 mg).

Pureza HPLC 97.7% en 210-370 nm, 9.8 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5µ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES)

Ejemplo 18: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-2-sulfonamida

5 Se disuelve 5-(4-amino-2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (200 mg, 0.93 mmol) en cloruro de isopropil sulfonilo (0.50 mL, 2.8 mmol), se agrega piridina (0.2 mL) y la mezcla se calienta a 100° C durante 6 horas. La mezcla luego se enfría y se diluye con agua y se extrae con acetato
10 de etilo. Los orgánicos se combinan, se lavan con agua, solución salina, se secan sobre MgSO₄, y se concentran. La cromatografía flash (0%-100% de acetato de etilo en hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-2-sulfonamida (58 mg).

15

Pureza HPLC 92.5% en 210-370 nm, 9.2 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES)
20 m/z 321.9.

Ejemplo 19: 5-(4-amino-2,5-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

25 Se agregan 4-Bromo-2,5-difluoroanilina (0.1 g, 4.85 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirrol-borónico (1.3 g, 8.7 mmol), KF (0.93 g, 16 mmol), y Pd₂(dba)₃ (117 mg, 0.12 mmol) a un frasco de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno. El frasco

agrega THF (12.1 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. Una solución de tri-*t*-butilfosfina (10% en peso en hexanos) (0.72 mL, 0.24 mmol) se agrega por vía de jeringa y la mezcla se agita vigorosamente en 25° C durante 16 horas. La mezcla se diluye con 250 mL de EtOAc, se filtra a través de un tapón de gel de sílice, se lava con 200 mL de EtOAc y se concentra para dar un semisólido crudo café/negro. La purificación por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-100% de acetato de etilo en hexano) produce 5-(4-amino-2,5-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo como un sólido blanco (0.87 g, 77%).

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 8.9 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 234.0.

Ejemplo 20: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]-metano-sulfonamida

Se disuelve 5-(4-amino-2,5-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.15 g, 0.64 mmol) en piridina (2.0 mL). Se agrega cloruro de metanosulfonilo (46 μL, 0.6 mmol) y la mezcla se agita durante 16 horas, seguido por la adición de agua. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, CuSO₄ saturado, HCl 2N, solución salina, se seca

por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-50% de acetato de etilo en hexano) para producir 0.142 g de *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]-metano-sulfonamida.

5

Pureza HPLC 99.0% en 210-370 nm, 8.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES)

10 m/z 311.8.

Ejemplo 21: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil] etano-sulfonamida

15 La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 utilizando cloruro de etano sulfonilo (56 μL, 0.6 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]etano-sulfonamida (46 mg).

20

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 8.7 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES)

25 m/z 323.9.

Ejemplo 22: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida

La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 utilizando cloruro de Propano sulfonilo (67 μ L, 0.6 mmol) para proporcionar N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (41 mg).

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 9.2 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 339.9.

Ejemplo 23: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida

15

La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 20 utilizando cloruro de butano sulfonilo (77 μ L, 0.6 mmol) para proporcionar N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida (28 mg).

Pureza HPLC 84.8% en 210-370 nm, 9.7 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 353.9.

25

Ejemplo 24: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-2-sulfonamida

Se disuelve 5-(4-amino-2,5-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (150 mg, 0.64 mmol) en cloruro de isopropil sulfonilo (1.0 mL, 9.0 mmol), se agrega piridina 5 (0.2 mL) y la mezcla se calienta a 100° C durante 6 horas. La mezcla luego se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos se combinan, se lavan con agua, solución salina, se secan sobre MgSO₄, y se concentran. La cromatografía flash (0%-100% de acetato de etilo en 10 hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-2-sulfonamida (26 mg).

Pureza HPLC 97.6% en 210-370 nm, 9.1 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 15 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 339.9.

Ejemplo 25: 5-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H- 20 pirrol-2-carbonitrilo

Se agregan 4-Bromo-3-trifluorometil-anilina (1.77 g, 7.4 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirrol-borónico (2.0 g, 13.3 mmol), KF (1.42 g, 24.4 mmol), y Pd₂(dba)₃ (179 mg, 0.185 25 mmol) a un frasco de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno. El frasco se sella y se purga con nitrógeno durante 5 minutos. Se agrega THF (18.5 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. Una solución de tri-*t*-butilfosfina (10% en peso en hexanos) (1.1 mL, 0.37 mmol)

se agrega por vía de jeringa y la mezcla se agita vigorosamente en 25° C durante 16 horas. La mezcla se diluye con 250 mL de EtOAc, se filtra a través de un tapón de gel de sílice, se lava con 200 mL de EtOAc y se concentra para dar un semisólido crudo café/negro. La purificación por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-100% de acetato de etilo en hexano) produce 5-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo como un sólido blanco (1.8 g, 92%).

10

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 9.1 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5µ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 266.1.

15

Ejemplo 26: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]metano-sulfonamida

20

Se disuelve 5-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.34 g, 1.3 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y piridina (0.2 mL). Se agrega cloruro de metanosulfonilo (90 µL, 1.2 mmol) y la mezcla se agita durante 16 horas seguido por la adición de agua. La mezcla luego se diluye con acetato de etilo, la mezcla se lava con agua, HCl 2N, solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El producto crudo se purifica por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-50% de acetato de etilo en

25

hexano) para producir 0.29 g de *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-metanosulfonamida.

Pureza HPLC 98.2% en 210-370 nm, 9.0 min.; el
5 instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 341.8.

10 Ejemplo 27: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]etano-sulfonamida

La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 26 utilizando cloruro de
15 etano sulfonilo (113 μL, 1.2 mmol) para proporcionar *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]etano-sulfonamida (140 mg).

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 9.3 min.; el
20 instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 355.8.

25 Ejemplo 28: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-1-sulfonamida

La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 26 utilizando cloruro de

propil sulfonilo (134 μ L, 1.2 mmol) para proporcionar N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-1-sulfonamida (46 mg).

5 Pureza HPLC 99.6% en 210-370 nm, 9.7 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 371.8.

10

Ejemplo 29: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]butano-1-sulfonamida

La sulfonamida se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 26 utilizando cloruro de 15 butil sulfonilo (163 μ L, 1.2 mmol) para proporcionar N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]butano-1-sulfonamida (340 mg).

Pureza HPLC 99.0% en 210-370 nm, 10.1 min.; el 20 instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 385.9.

25 Ejemplo 30: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-2-sulfonamida

Se disuelve 5-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.33 g, 1.25 mmol) en cloruro de

isopropil sulfonilo (1.0 mL, 9.0 mmol), se agrega piridina (0.5 mL), y la mezcla se calienta a 100° C durante 6 horas. La mezcla se enfría y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos se combinan, se lavan con
5 agua, solución salina, se secan sobre MgSO₄, y se concentran. La cromatografía flash (0%-100% de acetato de etilo en hexano) produce N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]-propano-2-sulfonamida (50 mg).

10 Pureza HPLC 95.4% en 210-370 nm, 9.6 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 371.9.

15

Ejemplo 31: 5-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Etapas 1:

20 Se disuelve 4-Bromoanilina (0.86 g, 5.0 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), se agrega piridina (0.5 mL), y se agrega cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (0.6 mL, 5.0 mmol). La mezcla se agita durante 4 horas, se diluye con acetato de etilo, y luego se lava con agua, HCl 2N, solución salina, se seca
25 sobre MgSO₄, y se concentra. El producto crudo se purifica por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-60% de acetato de etilo en hexano) para producir 1.2 g (77%) de N-(4-bromofenil)-3-cloropropano-1-sulfonamida.

Pureza HPLC 98.4% en 210-370 nm, 9.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 311.6.

Etapas 2:

Se disuelve N-(4-Bromofenil)-3-cloropropano-1-sulfonamida (1.0 g, 3.2 mmol) en DMF, se agrega Cs₂CO₃ (1.56 g, 4.8 mmol), y la mezcla se agita durante 3 horas. La mezcla luego se diluye con éter, se lava con agua, HCl 2N, solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El producto crudo se purifica por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-60% de acetato de etilo en hexano) para producir 0.65 g (74%) de 1,1-dióxido de 2-(4-bromofenil)isotiazolidina.

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 7.9 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 275.7.

Etapas 3:

Se agregan 1,1-dióxido de 2-(4-Bromofenil)isotiazolidina (0.56 g, 2.0 mmol), ácido 1-metil-5-ciano-2-pirrolborónico (0.36 g, 2.4 mmol), KF (0.38 g, 6.6 mmol), y Pd₂(dba)₃ (48 mg, 0.05 mmol) a un frasco de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno. El frasco se sella y se purga con nitrógeno

durante 5 minutos. Se agrega THF (5 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno. Se agrega una solución de tri-*t*-butilfosfina (10% en peso en hexanos) (0.3 mL, 0.1 mmol) por vía de jeringa y la mezcla se agita vigorosamente en 25° C durante 5 16 horas. La mezcla se diluye con EtOAc, se filtra a través de un tapón de gel de sílice, se lava con 200 mL de EtOAc y se concentra para dar un semisólido crudo café/negro. La purificación por vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5%-100% de acetato de etilo en 10 hexano) produce 5-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo como un sólido blanco (54 mg).

Pureza HPLC 100.0% en 210-370 nm, 8.3 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 15 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 301.8.

Ejemplo 32: 5-[4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-metil-1H- 20 pirrol-2-carbonitrilo

Se colocan 4-Bromo-2-(trifluorometoxi)anilina (1.3 g, 5.0 mmol), ácido 5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il borónico (0.9 g, 6.0 mmol), fluoruro de potasio (0.96 g, 16.5 mmol), y 25 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0.12 g, 0.12 mmol) en un frasco secado al horno bajo nitrógeno y se agrega THF (12.5 mL). Se agrega tri-*t*-butilfosfina (10% en peso en hexano) (0.356 mL, 0.24 mol) y la reacción se agita durante 16 horas.

enjuaga con acetato de etilo, y se concentra. El producto
crudo se preadsorbe en el reactivo Celite™ y se purifica por
vía de cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice,
gradiente 5-30% de acetato de etilo en hexano) para producir
5 1.0 g (71%) de 5-[4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-metil-
1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Pureza HPLC 98.2% en 210-370 nm, 9.6 min.; el
instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2
10 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon.
Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES)
m/z 281.

Ejemplo 33: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-
15 (trifluorometoxi)fenil]metano-sulfonamida

Se agrega en forma de gota cloruro de metanosulfonilo
(0.05 mL, 0.65 mmol) a una solución de 5-[4-amino-3-
(trifluorometoxi)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
20 (0.16 g, 0.56 mmol) en piridina seca (2.0 mL). La solución se
calienta a 50° C durante la noche. La solución se enfría a
temperatura ambiente y se preadsorbe en el reactivo de
Celite™. El producto crudo se purifica por vía de
cromatografía Isco (la columna Redisep®, sílice, gradiente 5-
25 30% de acetato de etilo en hexano) para producir 0.1 g (50%)
de N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-
(trifluorometoxi)fenil]metanosulfonamida.

Pureza HPLC 90.1% en 210-370 nm, 9.0 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES)
 5 m/z 359.

Ejemplo 34: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]etano-sulfonamida

10 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 33, se prepara N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]etanosulfonamida utilizando cloruro de etanosulfonilo y 5-[4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

15

Pureza HPLC 92.5% en 210-370 nm, 9.4 min. El instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) m/z 373.

20

Ejemplo 35: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]propano-1-sulfonamida

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 33, se prepara
 25 N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]propano-1-sulfonamida a partir de cloruro de propanosulfonilo y 5-[4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Pureza HPLC 94.5% en 210-370 nm, 9.8 min.; el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, columna 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min., 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. MS (ES) 5 m/z 387.

Ejemplo 36: N-(4-bromofenil)etanosulfonamida

Una mezcla de cloruro de etanosulfonilo (2.1 mL, 22 10 mmol), y 4-bromoanilina (3.44 g, 20 mmol) en piridina (35 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidifica con solución de HCl 1N y se extrae con éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El sólido se tritura con hexano 15 para producir el compuesto del título (4.85 g, 92%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 8.2 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ 20 RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Ejemplo 37: 2-{4-[(etilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

25 Una mezcla de N-(4-bromofenil)etanosulfonamida (1.88 g, 7.2 mmol), ácido N-metilpirrol-2-carbonitrilo-5-borónico (2.11 g, 10 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.42 g, 0.36 mmol), y carbonato de sodio (3.2 g, 30 mmol en 60 mL

durante 4 horas. La mezcla se enfría y se particiona entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo; 7:3) para producir el compuesto del título (2.4 g, 97%).

Componente de pureza HPLC = 95.8% en 210-370 nm; TR = 9.8 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Ejemplo 38: 2-ciano-5-{4-[(etilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

15

Se disuelve 2-{4-[(etilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 8.58 mmol) en tetrahidrofurano (85 mL) y se enfría a -78°C, seguido por la adición lenta de isocianato de clorosulfonilo. Después de que se consume 2-{4-[(etilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo, se agrega dimetil formamida (6.86 mL) y la solución se le permite calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se enfría y se particiona entre agua y dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo; 7:3) para producir el compuesto del título (1.84 g, 57%). El compuesto del título

25

127

Ejemplo 39: *N*-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

5 Se disuelve 2-ciano-5-{4-[(etilsulfonil)amino]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.3g, 6.1 mmol) en dimetilacetamida (60 mL) y se calienta a 170° C durante 30 minutos. La mezcla se enfría y se particiona entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato
10 de magnesio, y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo; 1:1) para producir el compuesto del título (1.51 g, 90%).

15 Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 8.9 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para C₁₃H₁₃N₃O₂S + H⁺, 275.3312; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺),
20 276.075.

Ejemplo 40: *N*-[4-(5-ciano-1-etil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

25 Se disuelve *N*-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida (0.160 g, 0.58 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). Se agrega en forma de gota *terc*-butóxido de potasio (1.25 mL de una solución 1M, 1.25 mmol) y

28

yoduro de etilo (0.046 mL, 0.58 mmol), seguido por dimetil formamida (5 mL) y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla luego se particiona entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan
5 sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo; 7:3) para producir el compuesto del título (0.020g, 11%).

10 Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 8.9 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_2S + H^+$, 303.10415; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$),
15 304.1109.

Ejemplo 41: N-[4-(5-ciano-1-propil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

20 Se alquilata N-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida (0.150 g, 0.54 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 40 utilizando terc-butóxido de potasio (1.08 mL de una solución 1M, 1.08 mmol) y yoduro de propilo (0.056 mL, 0.50 mmol) para producir el
25 compuesto del título (0.10 g, 6.2%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 9.3 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH)

RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_2S + H^+$, 317.1198; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 318.1274.

5 Ejemplo 42: N-[4-(1-butyl-5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

Se alquilata N-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida (0.150 g, 0.54 mmol) de acuerdo con
10 el procedimiento descrito del Ejemplo 40 utilizando terc-butóxido de potasio (1.08 mL de una solución 1M, 1.08 mmol) y yoduro de butilo (0.066 mL, 0.50 mmol) para producir el compuesto del título (0.10 g, 6%).

15 Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 9.8 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5 μ , 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_2S + H^+$, 331.1354; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$),
20 332.1437.

Ejemplo 43: N-[4-(1-alil-5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

25 Se alquilata N-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida (0.150 g, 0.54 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 40 utilizando terc-butóxido de potasio (1.08 mL de una solución 1M, 1.08 mmol) y

bromuro de alilo (0.041 mL, 0.50 mmol) para producir el compuesto del título (0.10 g, 6.3%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 9.0 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para $C_{16}H_{17}N_3O_2S + H^+$, 316.11142; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 316.1126.

10 Ejemplo 44: N-[4-(5-ciano-1-prop-2-in-1-il-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

Se alquilata N-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida (0.150 g, 0.54 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 40 utilizando terc-butóxido de potasio (1.08 mL de una solución 1M, 1.08 mmol) y bromuro de propargilo (80% en tolueno, 0.055 mL, 0.50 mmol) para producir el compuesto del título (0.10 g, 6.3%).

20 Componente de pureza HPLC = 99% en 210-370 nm; TR = 8.5 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para $C_{16}H_{15}N_3O_2S + H^+$, 313.0885; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 314.0971.

Ejemplo 45: N-{4-[5-ciano-1-(3-fenilpropil)-1H-pirrol-2-il]fenil}etanosulfonamida

Se alquila N-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida (0.150 g, 0.54 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 40 utilizando terc-butóxido de potasio (1.08 mL de una solución 1M, 1.08 mmol) y 1-Yodo-3-fenilpropano (0.093 mL, 0.60 mmol) para producir el compuesto del título (0.020 g, 10%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 10.4 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_2S + H^+$, 393.1511; encontrado (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 394.1566.

15 Ejemplo 46: 5-amino-2-clorobenzonitrilo

Una mezcla de 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo (10 g, 54.8 mmol) y cloruro dihidrato estañoso (56 g, 248.6 mmol) en alcohol isopropílico (125 mL) y solución de ácido clorhídrico concentrado (62.5 mL) se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla luego se enfría y se neutraliza con solución de hidróxido de sodio (2N). La capa acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir el compuesto del título (8 g, 96%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 7.2 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH)

durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Ejemplo 47: 5-(4-amino-2-cianofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-
5 carbonitrilo

Una mezcla de 5-amino-2-clorobenzonitrilo (1.3 g, 8.58 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0.192 g, 0.209 mmol), ácido N-metil-5-cianopirroleborónico (2.55 g, 17.16
10 mmol), y fluoruro de potasio (1.81g, 31.25 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agita bajo nitrógeno. Se agrega Tri-terc-butilfosfina (10% de solución en hexano, 1.23 mL, 0.414 mmol) a la mezcla y se le permite agitar 3 horas a 50° C hasta que se consume el bromuro de partida. La mezcla luego
15 se diluye con 1/1 hexano/tetrahidrofurano y se filtra a través de un tapón de gel de sílice. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 90/10 a 50/50) para producir el compuesto del título (1.77 g, 92%).

20

Componente de pureza HPLC = 98% en 210-370 nm; TR = 7.8 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

25

Ejemplo 48: N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida

Una mezcla de cloruro de metanosulfonilo (0.074 mL, 1 mmol) y 5-(4-amino-2-cianofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.166 g, 0.75 mmol) en piridina (1 mL) se calienta a 50° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidifica con solución de HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 90/10 a 60/40) para producir el compuesto del título (0.059 g, 33%).

Componente de pureza HPLC = 98.1% en 210-370 nm; TR = 9.1 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min. el instrumento Xterra™ RP18, 3.5µ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para C₁₄H₁₂N₄O₂S + H⁺, 300.341; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 301.0744.

Ejemplo 49: N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 48 utilizando cloruro de etanosulfonilo (0.094 mL, 1 mmol) para producir el compuesto del título (0.079 g, 42%).

Componente de pureza HPLC = 95.9% en 210-370 nm; TR = 9.6 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon.

instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

HRMS: calculado para C₁₅H₁₄N₄O₂S + H⁺, 314.3679; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 315.0908.

5 Ejemplo 50: N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 utilizando cloruro de propanosulfonilo (0.115 mL, 1 mmol) para producir el
10 compuesto del título (0.100 g, 50%).

Componente de pureza HPLC = 96.6% en 210-370 nm; TR = 10.3 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el
15 instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para C₁₆H₁₆N₄O₂S + H⁺, 328.3948; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 329.1069.

Ejemplo 51: N-[2-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida
20

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 48 utilizando cloruro de metano-sulfonilo (0.044 mL, 0.6 mmol) y 5-(4-amino-3-cianofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.100 g, 0.45
25 mmol) para producir el compuesto del título (0.100 g, 50%).

Componente de pureza HPLC = 96.6% en 210-370 nm; TR =

Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para C₁₄H₁₂N₄O₂S + H⁺, 300.0681; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 301.10763.

5

Ejemplo 52: 5-(4-amino-2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-3,5-difluoroanilina (0.782 g, 3.78 mmol), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0.096 g, 0.105 mmol), ácido N-metil-5-cianopirrolborónico (1.12g, 7.46 mmol), y fluoruro de potasio (0.789 g, 13.6 mmol) en THF (10 mL) se agita bajo nitrógeno. Se agrega Tri-terc-butilfosfina (10% de solución en hexano, 0.621 mL, 0.210 mmol) a la mezcla y se le permite agitar hasta que se consume el bromuro de partida. La mezcla luego se diluye con 1/1 hexano/tetrahidrofurano, se filtra a través de un tapón de gel de sílice, el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 70/30) para producir el compuesto del título (1.77 g, 92%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 8.8 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min. HRMS: calculado para C₁₂H₉F₂N₃ + H⁺, 233.0764; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 234.0433.

Ejemplo 53: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]-metanosulfonamida

Una mezcla de cloruro de metanosulfonilo (0.046 mL, 0.66 mmol) y 5-(4-amino-2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0.100 g, 0.429 mmol) en piridina (1.5 mL) se calienta a 50° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidifica con solución de HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/acetona, 97/3) para producir el compuesto del título (0.060 g, 45%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 8.7 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5µ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

Ejemplo 54: *N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]etano-sulfonamida

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito del Ejemplo 53 utilizando cloruro de etanosulfonilo (0.062 mL, 0.66 mmol). El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/acetona, 98/2) para producir el compuesto del título (0.050 g, 35%).

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 9.1 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

5

Ejemplo 55: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida

Este compuesto se prepara de acuerdo con el
10 procedimiento descrito del Ejemplo 53 utilizando cloruro de propanosulfonilo (0.076 mL, 0.66 mmol). El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/acetona, 99/1) para producir el compuesto del título (0.025 g, 17%).

15

Componente de pureza HPLC = 99.4% en 210-370 nm; TR = 9.6 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™ RP18, 3.5μ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

20

Ejemplo 56: N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida

Este compuesto se prepara de acuerdo con el
25 procedimiento descrito del Ejemplo 53 utilizando cloruro de butanosulfonilo (0.084 mL, 0.66 mmol). El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/acetona, 99/1) para producir el compuesto del

Componente de pureza HPLC = 100% en 210-370 nm; TR = 10 min.; 85/15-5/95 (Amort. de Form. de Amon. Ph=3.5/ACN+MeOH) durante 10 min., se mantiene 4 min el instrumento Xterra™
5 RP18, 3.5µ, 150 x 4.6 mm, 1.2 mL/min.

EJEMPLO 57: FARMACOLOGÍA

Se lleva a cabo un ensayo para identificar los
0 compuestos que tienen actividad moduladora del receptor de progesterona. Este ensayo identifica las progestinas o antiprogestinas mediante determinar un efecto del compuesto sobre la actividad de la fosfatasa alcalina en células T47D.

5 A. REACTIVOS:

Medio de cultivo: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL) complementado con 5% (v/v) de suero bovino fetal desactivado con carbón (no calentado-inactivado), 100 U/mL de penicilina,
10 100 µg/mL de estreptomicina, y 2 mM del reactivo GlutaMax™ (GIBCO, BRL).

Amortiguador de ensayo de fosfatasa alcalina:

- 15 I. Tris-HCl al 0.1M, pH 9.8, que contiene 0.2% del reactivo Triton™ X-100
- II. Tris-HCl 0.1M, pH 9.8, que contiene 4 mM de fosfato de p-nitrofenilo (Sigma).

B. *CULTIVO CELULAR Y TRATAMIENTO:*

Células T47D congeladas son desheladas en un baño con agua a 37° C y diluidas a 280,000 células/mL en un medio de cultivo. En cada pozo en una placa de 96 pozos (Falcon, Becton Dickinson Labware), se agrega 180 µL de suspensión celular diluida.

Veinte µL de los compuestos de referencia o de ensayo diluidos en el medio de cultivo se agregan luego a cada pozo. Cuando el ensayo en cuanto a la actividad antagonista de progestina, las antiprogestinas de referencia o los compuestos de ensayo se agregan en la presencia de 1 nM de progesterona. Las células se incuban a 37° C en una atmósfera de 5% de CO₂/humidificada durante 24 horas.

Para un tamizado de alto rendimiento, una concentración de cada compuesto será ensayada en 0.3 µg/mL. Con base en el peso molecular promedio de 300 g/mol para los compuestos en la librería, la concentración es aproximadamente 1 µM. Posteriormente, los compuestos activos serán ensayados en ensayos de respuesta a dosis para determinar el EC₅₀ y IC₅₀.

C. *ENSAYO DE LA ENZIMA FOSFATASA ALCALINA*

Al final del tratamiento, el medio se remueve de la placa. Cincuenta µL de amortiguador de ensayo I se agrega a cada pozo. Las placas se agitan en un agitador de placas

ensayo II se agrega a cada pozo. Las medidas de densidad óptica se toman a intervalos de 5 minutos durante 30 minutos a una longitud de onda de ensayo de 405 nm.

5 D. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

El análisis de los datos de dosis-respuesta. Para los compuestos de referencia y de ensayo, una curva de respuesta a dosis se genera para la dosis (eje X) contra la tasa de
10 reacción de enzima (pendiente) (eje Y). Los datos de raíz cuadrada transformada se utilizan para el análisis de la varianza y la curva de respuesta de dosis no lineal se ajusta tanto para los modos agonista y antagonista. El peso Huber se utiliza para bajar los efectos del peso de los resultados.
15 Los valores EC_{50} o IC_{50} se calculan de los valores retransformados. El software JMP (SAS Institute, Inc.) se utiliza tanto para el análisis de una vía de la varianza y el análisis de la respuesta de dosis no lineal tanto en dosis única como en estudios de respuesta a dosis.

20

E. COMPUESTOS DE REFERENCIA:

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

5

10

15

20

25

Ejemplo #	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Dosis Activa (nM)	Inhibición (%)
1	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida	9.8		
2	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida	~ 300		
3	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]butano-1-sulfonamida	~300		
4	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida	58.4		
5	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida	~ 3000		
6	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]bencenosulfonamida	~30		
7	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-metilbencenosulfonamida	~3000		
8	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-2-sulfonamida	1.5		
9	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida	10		
10	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida	8.2		
11	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil]metanosulfonamida	28.9		
12	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil]etanosulfonamida	29.9		
14	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]metanosulfonamida	18.3	10000	
15	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]etanosulfonamida	3.8	10000	
16	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-1-sulfonamida	3.5		
17	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]butano-1-sulfonamida	6.6		
18	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-2-sulfonamida	9.3	10000	
20	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]-metano-sulfonamida	39.8	10000	
21	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]etano-sulfonamida	22.1		
23	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida	266.6		
24	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-2-	230.8		

5

10

15

20

25

Ejemplo #	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Dosis Activa (nM)	Inhibición (%)
	sulfonamida			
26	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]metano-sulfonamida	13.4		
27	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]etano-sulfonamida	10.2		
28	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-1-sulfonamida	9.4		
29	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]butano-1-sulfonamida	53.7		
30	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-2-sulfonamida	25.2		
31	5-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo	179.5		
33	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metano-sulfonamida	32.2		
34	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]etano-sulfonamida	35.8		
35	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]propano-1-sulfonamida	40.7		
39	N-[4-(5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida	68.6		
40	N-[4-(5-ciano-1-etil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida	84.1		
41	N-[4-(5-ciano-1-propil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida	721.4		
42	N-[4-(1-butil-5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida	545.6		
43	N-[4-(1-alil-5-ciano-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida	600.1		
44	N-[4-(5-ciano-1-prop-2-in-1-il-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida	796.5		
45	N-[4-[5-ciano-1-(3-fenilpropil)-1H-pirrol-2-il]fenil]etanosulfonamida		3000	15
48	N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida	198.4		
49	N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-	123.8		

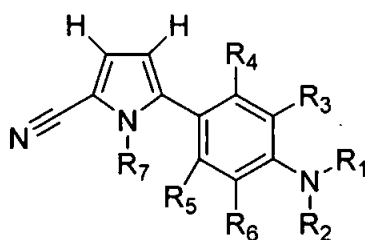
Ejemplo #	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Dosis Activa (nM)	Inhibición (%)
	pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida			
50	N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida	86.8		
51	N-[2-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida		3000	50
53	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]-metanosulfonamida	16		
54	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]etano-sulfonamida	19		
55	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida	6.2		
56	N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida	8.6		

En la tabla provista anteriormente, los valores IC₅₀ muestran la actividad antagonista del receptor de progesterona relativa en este ensayo. Los números más bajos son indicativos de potencia más alta, es decir, actividad antagonista PR más grande. El ensayo tiene una desviación estándar alrededor de ± 6 . Adicionalmente, los compuestos 45 y 51 dan una inhibición de 15 y 50%, respectivamente, en una dosis activa de 3000 nM.

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

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta:



I

en donde:

R₁ se selecciona del grupo que consiste de:

H,

CN,

SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-cicloalquilo C₃-C₈, SO₂-alquilo C₁-C₆ sustituido, SO₂-arilo, SO₂-arilo sustituido, SO₂-heteroarilo, SO₂-heterociclo, SO₂-alquenilo C₃-C₆, SO₂-alquinilo C₃-C₆, SO₂-alquenilo C₃-C₆ sustituido, SO₂-alquinilo C₃-C₆ sustituido,

C(O)-alquilo C₁-C₆, C(O)-cicloalquilo C₃-C₈, C(O)-alquilo C₁-C₆ sustituido, C(O)-arilo, C(O)-arilo sustituido, C(O)-heteroarilo, C(O)-heterociclo, C(O)-alquenilo C₃-C₆, C(O)-alquinilo C₃-C₆, C(O)-alquenilo C₃-C₆ sustituido, C(O)-alquinilo C₃-C₆ sustituido,

C(O)O-alquilo C₁-C₆, C(O)O-cicloalquilo C₃-C₈, C(O)O-alquilo C₁-C₆ sustituido, C(O)O-arilo, C(O)O-arilo

alquenilo C_3-C_6 , $C(O)O$ -alquinilo C_3-C_6 , $C(O)O$ -alquenilo C_3-C_6 sustituido, $C(O)O$ -alquinilo C_3-C_6 sustituido,

$C(O)NH$ -alquilo C_1-C_6 , $C(O)NH$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $C(O)N$ -di-cicloalquilo C_3-C_8 , $C(O)N$ -di-alquilo C_1-C_6 , $C(O)N$ -di-alquilo C_1-C_6 sustituido, $C(O)NH$ -alquilo C_1-C_6 sustituido, $C(O)NH$ -arilo, $C(O)N$ -di-arilo, $C(O)NH$ -arilo sustituido, $C(O)N$ -diarilo, $C(O)NH$ -heteroarilo, $C(O)NH$ -heterociclo, $C(O)N$ -diheteroarilo, $C(O)N$ -diheterociclo, $C(O)NH$ -alquenilo C_3-C_6 , $C(O)NH$ -alquinilo C_3-C_6 , $C(O)NH$ -alquenilo C_3-C_6 sustituido, y $C(O)NH$ -alquinilo C_3-C_6 sustituido; o

R_1 es un grupo de enlace con una segunda estructura de fórmula I para formar un dímero de fórmula I, dicho grupo de enlace se selecciona del grupo que consiste de $C(O)-$ y $S(O)_2-$;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 , SO_2 -alquilo, y SO_2 -alquilo sustituido;

dado que por lo menos uno de R_1 o R_2 contiene un grupo que tiene un enlace SO_2 al N o R_1 es un grupo de enlace $S(O)_2$; o

R_1 y R_2 se unen para formar $-(C(R_8)_a(R_9)_b)_c-SO_2-(C(R_8)_d(R_9)_e)_f-$;

R_8 y R_9 son, independientemente, H, halógeno, o alquilo C_1 a C_6 ;

a y b son, independientemente, 0 a 2, dado que $a + b = 2$;

d y e son, independientemente, 0 a 2, dado que $a + b = 2$;

c y f son, independientemente, 0 a 5, dado que uno de c o f sea mayor de 0;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, CN, alquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 sustituido, $-(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, cicloalquilo C_3 - C_6 , O-alquilo C_1 - C_6 , O-alquilo sustituido C_1 - C_6 , O- $(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclo sustituido;

X es halógeno;

m y n son, independientemente, 0 a 2, dado que $m + n = 2$;

p y q son, independientemente, 0 a 3, dado que $p + q = 3$; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆ sustituido.

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

R₁ se selecciona del grupo que consiste de SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-cicloalquilo C₃-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆ sustituido, SO₂-arilo, SO₂-arilo sustituido, SO₂-heteroarilo, CN, SO₂-alquenilo C₃-C₆, SO₂-alquinilo C₃-C₆, SO₂-alquenilo C₃-C₆ sustituido, y SO₂-alquinilo C₃-C₆ sustituido;

R₂ es H o alquilo C₁-C₆;

R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-alquilo C₁-C₆, y O-C₁-C₆ alquilo sustituido; y

R₇ es H o alquilo C₁-C₆.

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

R₁ se selecciona del grupo que consiste de SO₂-C₁-C₄

R_2 es H;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , $-(CH_mX_n)_zCH_pX_q$, y $O-(CH_mX_n)_zCH_pX_q$; y

R_7 es H o alquilo C_1-C_6 .

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

R_1 es SO_2 -alquilo C_1-C_4 ;

R_2 es H;

cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es H o F; and

R_7 es alquilo C_1-C_6 .

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

R_1 es SO_2 -cicloalquilo C_3-C_5 ;

R_2 es H;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son, independientemente, H o F; y

R_7 es alquilo C_1 .

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

R_1 es SO_2 -alquilo C_3-C_6 ;

R_2 es H;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son, independientemente, H o F; y

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

R₁ se selecciona del grupo que consiste de SO₂-alquilo C₂-C₆ sustituido, en donde el alquilo se sustituye con uno o más entre halógeno, y CF₃.

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

R₁ es un grupo de enlace C(O) a una segunda estructura de fórmula (I) para formar un dímero de este.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 7, o 8, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste de H y SO₂-alquilo C₁-C₄.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 7, 8, o 9, en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₃, un halógeno se selecciona del grupo que consiste de F y Cl, y O-alquilo C₁-C₃.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 7, 8, 9, o 10, en donde R₄ se selecciona del grupo que consiste de H y O-alquilo C₁-C₃.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 7, 8, 9, 10, o 11, en donde R₅ se selecciona del grupo que

consiste de H, alquilo C₁-C₃, un halógeno se selecciona del grupo que consiste de F y Cl, y O-alquilo C₁-C₃.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 7, 8, 9, 10, 11, o 12, en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste de H y halógeno, en donde el halógeno es F.
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 13, en donde R₇ es alquilo C₁.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:
 - N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida;
 - N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-N-(metilsulfonil)metano sulfonamida;
 - N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]butano-1-sulfonamida;
 - N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida;
 - N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida;
 - N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]bencenosulfonamida;
 - N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4-metilbencenosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-2-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil]metanosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fluorofenil]etanosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]etanosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-1-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]butano-1-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]propano-2-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]-metano-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]etano-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,5-difluorofenil]propano-2-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]metano-sulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]etano-sulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-1-sulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]butano-1-sulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]propano-2-sulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metano-sulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]etano-sulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]propano-1-sulfonamida;
N-(4-bromofenil)etanosulfonamida;
2-ciano-5-{4-[(etilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo;
N-[4-(5-ciano-1*H*-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-etil-1*H*-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
N-[4-(5-ciano-1-propil-1*H*-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
N-[4-(1-butil-5-ciano-1*H*-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;
N-[4-(1-alil-5-ciano-1*H*-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-prop-2-in-1-il-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;

N-{4-[5-ciano-1-(3-fenilpropil)-1H-pirrol-2-il]fenil}etanosulfonamida;

N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]etanosulfonamida;

N-[3-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]propano-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]-metanosulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]etano-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]propano-1-sulfonamida;

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,5-difluorofenil]butano-1-sulfonamida; y

N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-fluorofenil]metanosulfonamida.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

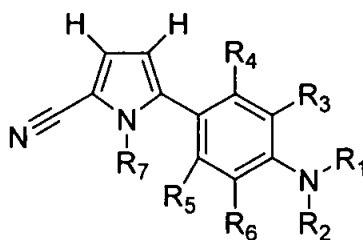
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha composición es una unidad de dosis oral.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha composición es una unidad de dosis oral sólida.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde dicha composición comprende adicionalmente un estrógeno.
20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde dicha composición comprende adicionalmente una progestina.

MODULADORES DEL RECEPTOR DE CIANOPIRROL-SULFONAMIDAPROGESTERONA Y SUS USOSRESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen moduladores del receptor de progesterona de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable,

10



I

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se define aquí, son útiles para la contracepción y terapia de reemplazo hormonal. También se suministran productos que contienen estos compuestos.

156

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/029125

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT 001 10

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
501 Office Center Drive
Suite 210
Fort Washington, PA 19034
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2006 (22.09.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM-102125PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/029125	International filing date (day/month/year) 27 July 2006 (27.07.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 July 2005 (29.07.2005)
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
29 July 2005 (29.07.2005)	60/704,009	US	08 September 2006 (08.09.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 71 30 Telephone No. +41 22 338 99 32

PATENT COOPERATION TREA

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-102125PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/029125	International filing date (day/month/year) 27/07/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/07/2005
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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. 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

158

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/029125	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D207/34 C07D417/10 A61K31/40 A61K31/41 A61P15/18	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
P, A	WO 2005/105739 A2 (WYETH CORP [US]; WILK BOGDAN KAZIMIERZ [US]) 10 November 2005 (2005-11-10) Scheme 1 on page 4, see starting material for step (c) and Scheme 3 on page 24, see starting material for step (c) page 16, line 17 page 20, line 8 1-20
P, A	WO 2006/023109 A (WYETH CORP [US]; FENSOME ANDREW [US]; MCCOMAS CASEY CAMERON [US]; MELE) 2 March 2006 (2006-03-02) page 1, line 1 - line 23; claim 1 1-20
P, A	WO 2006/023107 A (WYETH CORP [US]; FENSOME ANDREW [US]; MCCOMAS CASEY CAMERON [US]; MELE) 2 March 2006 (2006-03-02) claim 1 1-20
-/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 14 November 2006	Date of mailing of the international search report 20/11/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gettins, Marc

159

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/029125

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 36 01 285 A1 (NIPPON SODA CO [JP]) 23 July 1987 (1987-07-23) page 7; claim 1; example 11 -----	1-15
A	WO 00/66581 A1 (AMERICAN HOME PROD [US]; LIGAND PHARM INC [US]; COLLINS MARK A [US]; M) 9 November 2000 (2000-11-09) claims 1,6-8 -----	1-20
A	COLLINS M A ET AL: "Novel pyrrole-containing progesterone receptor modulators" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, 2004, pages 2185-2189, XP002347318 ISSN: 0960-894X examples 33,35,37,38 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/029125

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005105739 A2	10-11-2005	NONE	
WO 2006023109 A	02-03-2006	AR 049706 A1	30-08-2006
WO 2006023107 A	02-03-2006	AR 049708 A1	30-08-2006
DE 3601285 A1	23-07-1987	CH 666683 A5	15-08-1988
		FR 2593175 A1	24-07-1987
		GB 2185013 A	08-07-1987
		NL 8600095 A	17-08-1987
		US 4680413 A	14-07-1987
WO 0066581 A1	09-11-2000	CA 2372560 A1	09-11-2000
		US 2002068735 A1	06-06-2002
		US 6407101 B1	18-06-2002

PATENT COOPERATION T EATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/029125

International filing date (day/month/year)
27.07.2006

Priority date (day/month/year)
29.07.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D207/34 C07D417/10 A61K31/40 A61K31/41 A61P15/18

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that 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 66.1bis(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 3 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-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gettins, Marc

Telephone No. +49 89 2399-8273



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/029125

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- c. time of filing/furnishing:
- ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/029125

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	3-15
	No: Claims	1,2,16-20
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and / or
- 2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:
see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/029125

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Relevant prior art is provided by:

- D1: WO 2005/105739 A2 (WYETH CORP [US]; WILK BOGDAN KAZIMIERZ [US])
10 November 2005 (2005-11-10)
- D2: WO 2006/023109 A (WYETH CORP [US]; FENSOME ANDREW [US];
MCCOMAS CASEY CAMERON [US]; MELE) 2 March 2006 (2006-03-02)
- D3: WO 2006/023107 A (WYETH CORP [US]; FENSOME ANDREW [US];
MCCOMAS CASEY CAMERON [US]; MELE) 2 March 2006 (2006-03-02)
- D4: DE 36 01 285 A1 (NIPPON SODA CO [JP]) 23 July 1987 (1987-07-23)
- D5: WO 00/66581 A1 (AMERICAN HOME PROD [US]; LIGAND PHARM INC [US];
COLLINS MARK A [US]; M) 9 November 2000 (2000-11-09)
- D6: COLLINS M A ET AL: "Novel pyrrole-containing progesterone receptor
modulators" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD,
GB, vol. 14, 2004, pages 2185-2189, XP002347318 ISSN: 0960-894X

D1-D3 are intermediate documents and, on the assumption that the current application is entitled to the priority of 29.07.2005 have not been taken into consideration for the assessment of novelty or inventive step. For the sake of completeness an analysis of D1-D3 for novelty purposes has been made since this may be important in the national phase. The current application is novel vis-à-vis D1-D3 on account of the SO₂ group.

- 2. The current application is novel vis-à-vis D4-D6 on account of the SO₂ group.
- 3. The currently claimed compounds which actually solve the problem of providing further progesterone receptor modulators can be considered to be inventive since there was no readily apparent incentive for the skilled person to modify the fused heterocyclic rings known from D5 and D6 to make the said claimed compounds.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/029125

It must be made credible that essentially all of the claimed matter solves the given problem. With the present scope of the claims this is not the case. The expressions in the claims "substituted" (with no further restriction) derivatives thereof are non-limitative and are therefore not regarded as obvious modifications or equivalents of the examples which have been given in the description. Accordingly, the said expressions should be restricted in this respect to the particular meanings specified in the description e.g. pp6-8 (**Article 6 PCT**). It should be borne in mind that only those compounds which are suitable for solving the problem underlying the present application can be claimed.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

WO 2005/105739 10 November 2005 (2005-11-10)

WO 2006/023109 2 March 2006 (2006-03-02)

WO 2006/023107 2 March 2006 (2006-03-02)

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. Example 19 is not an example (i.e. it does not fall under the scope of the claims). It should instead be clearly identified as only being an intermediate (for the production of example 20). The same applies to examples 25, 32, 36-38, 46, 47, 52. The Applicant should use consistent nomenclature throughout the application. While cyano is used in most examples carbonitrile is used in examples 1, 2, 31, 32, 47 and 52. The application should be harmonised.
2. References in the current application to "spirit and scope", "incorporated by reference", "do not limit the scope" should be deleted (Art. 6 PCT).

166

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

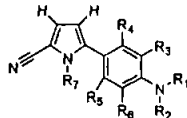
International application No.

PCT/US2006/029125

3. Claim 15, see page 55, line 21 contains a compound which does not fall under the scope of claim 1.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		167
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 207/34, A61K 31/40, A61K 31/41, A61P 15/18, C07D 417/10		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/704,009	32) Fecha 29/07/05	(33) País US	(72) Inventor(es) McCOMAS, Casey Cameron FENSOME, Andrew y MELENSKI, Edward George
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 29/02/08		(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08/02/07		
Fecha de presentación de la solicitud: 27/07/06		N° publicación: WO/2007/016212		
No. de solicitud PCT/US2006/029125				
(54) Titulo: MODULADORES DEL RECEPTOR DE CIANOPIRROL-SULFONAMIDA PROGESTERONA Y SUS USOS				

Se describen moduladores del receptor de progesterona de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable,



en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se define aquí, son útiles para la contracepción y terapia de reemplazo hormonal. También se suministran productos que contienen estos compuestos.