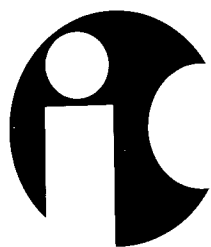




No. 14-116546-00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:19:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE 4-PREENEN
-11SS-17-21-TRIOL-3, 20-DIONA
PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES
OCULARES.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC.

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., MAYO DE 2014.



No. 14-116546-00000-0000

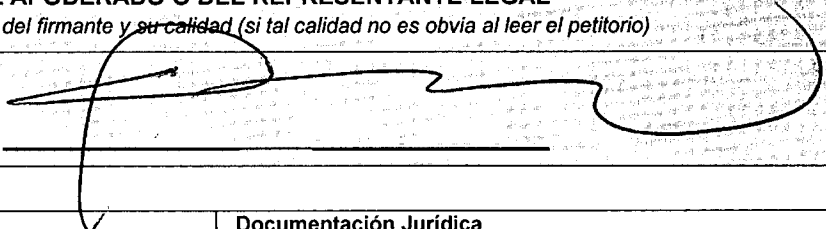
Fecha: 2014-05-29 16:19:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 9

ro de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/064293	Fecha 09/11/2012
Publicación Internacional No.		WO/2013/071009	Fecha 16/05/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11SS-17-21-TRIOL-3,20-DIONA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES OCULARES			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 31/575 (2006.01), A61P 27/02 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1.	ALLERGAN, INC.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612	No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD		Irvine	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estados Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. EDELMAN		Jeffrey L.	Estados Unidos de América
2. NEHME		Alissar	Estados Unidos de América
3. MALONE		Thomas C.	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	California	Irvine	14 Heron Irvine, California 92604
2. Estados Unidos de América	California	Mission Viejo	27941 Narciso Mission Viejo, California 92692
3. Estados Unidos de América	California	Irvine	49 Trailwood Irvine, California 92620
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
Correa		Alvaro	C.C. 79.143.366 T.P. 20.281
DIRECCIÓN		Av. 82 No. 10-62 Piso 5	No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD		Bogotá	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/558,775	11/11/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0050033	Fecha 12/05/2014	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

0014/046

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0050033

Bogotá D.C., Mayo 12 de 2014 - 16:37:13

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	587975964	08/05/2014	122.746.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-116546-00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:19:33

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 12 de 2014 - 16:37:42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0056501

Bogotá D.C., Mayo 29 de 2014 - 08:27:02

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	2002	09/01/2014		1.000.00
TRANSFERENCI	999999999	2088	09/01/2014		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14303	07/02/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14509	07/02/2014		116.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14617	07/02/2014		6.000.00
RECIBO DE CA	999999999	27300	12/03/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	49891	12/05/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	50040	12/05/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

5 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

31.000.00 155.000.00

\$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-116546- -00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:19:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 29 de 2014 - 08:27:03

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) ALLERGAN, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. 61/558,775	32) Fecha 11/11/2011	(33) País US
		(72) Inventor(es) EDELMAN, Jeffrey L.; NEHME, Alissar; MALONE, Thomas C.	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 11/06/2014		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/05/2013
	Fecha de presentación de la solicitud: 09/11/2012		N° publicación: WO/2013/071009
	No. de solicitud PCT/US2012/064293		
(54) Titulo: DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11SS-17-21-TRIOL-3,20-DIONA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES OCULARES			

Resumen: La presente invención se refiere a derivados de 4-pregenen-11-17-21-triol-3,20-diona novedosos, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides o mineralocorticoides. La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor de glucocorticoides o mineralocorticoides.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s)

ALLERGAN, INC.

(72) Inventor(es)

EDELMAN, Jeffrey L.; NEHME, Alissar; MALONE, Thomas C.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*

(32)

Fecha

(33) *País*

61/558,775

11/11/2011

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 11/06/2014

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 16/05/2013

Fecha de presentación de la solicitud: 09/11/2012

N° publicación: WO/2013/071009

No. de solicitud PCT/US2012/064293

(84) Título: DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11SS-17-21-TRIOL-3,20-DIONA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES OCULARES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) ALLERGAN, INC.			
(72) Inventor(es) EDELMAN, Jeffrey L.; NEHME, Alissar; MALONE, Thomas C.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/558,775	11/11/2011	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11/06/2014		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 16/05/2013	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/11/2012		No. Publicación : WO/2013/071009	
No. de solicitud PCT/US2012/064293			

(54) Título:

DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11SS-17-21-TRIOL-3,20-DIONA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES OCULARES

(57) Resumen: La presente invención se refiere a derivados de 4-pregenen-11-17-21-triol-3,20-diona novedosos, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides o mineralocorticoides. La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor de glucocorticoides o mineralocorticoides.

CONTINUA AL RESPALDO ...

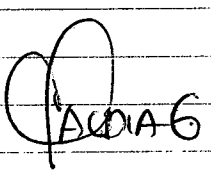
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 5 / 29 AAAA MM DD
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-116546	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Folio 8 El cd anexo contiene 9 archivos en formato PDF / TIFF, los cuales fueron procesados correctamente.


 ADIA 6



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-116546-00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:19:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

REACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



(43) International Publication Date
16 May 2013 (16.05.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/071009 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/575 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/064293
- (22) **International Filing Date:**
9 November 2012 (09.11.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/558,775 11 November 2011 (11.11.2011) US
- (71) **Applicant: ALLERGAN, INC.** [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (71) **Applicants : EDELMAN, Jeffrey L.** [US/US]; 14 Heron, Irvine, California 92604 (US). **NEHME, Alissar** [US/US]; 27941 Narciso, Mission Viejo, California 92692 (US). **MALONE, Thomas C.** [US/US]; 49 Trailwood, Irvine, California 92620 (US).
- (74) **Agents: ENE, Doina et al.;** Allergan, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).
- (81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

(54) **Title:** 4 - PREGENEN- 11SS - 17 - 21 -TRIOL-3, 20 -DIONE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF OCULAR CONDITIONS

(57) **Abstract:** The present invention relates to novel 4-pregenen-11-17-21-triol-3,20-dione derivatives, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals, as modulators of glucocorticoid or mineralocorticoid receptors. The invention relates specifically to the use of these compounds and their pharmaceutical compositions to treat disorders associated with glucocorticoid or mineralocorticoid receptor modulation.



WO 2013/071009 A1

4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF
OCULAR CONDITIONS

RELATED APPLICATION

- 5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 61/558,775, filed November 11, 2011, the disclosure of which is hereby incorporated in its entirety herein by reference

FIELD OF THE INVENTION

- 10 The present invention relates to novel 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-dione derivatives, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals, as modulators of glucocorticoid or mineralocorticoid receptors. The invention relates specifically to the use of these compounds and their pharmaceutical compositions to treat disorders associated with
15 glucocorticoid or mineralocorticoid receptor modulation.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- Glucocorticoid (GC) agonists represent a class of anti-inflammatory compounds that are useful in treating multiple ocular conditions including elevated intraocular
20 pressure, glaucoma, uveitis, retinal vein occlusions, macular degeneration, diabetic retinopathy, various forms of macular edema, post-surgical inflammation, inflammatory conditions of the palpebral and bulbar conjunctiva, cornea, and anterior segment of the globe, such as allergic conjunctivitis, ocular rosacea, dry eye, blepharitis, retinal detachment, meibomian gland dysfunction (MGD), superficial
25 punctate keratitis, herpes zoster keratitis, iritis, cyclitis, selected infective conjunctivitis, corneal injury from chemical, radiation, or thermal burns, penetration of foreign bodies, allergy, or combinations thereof.

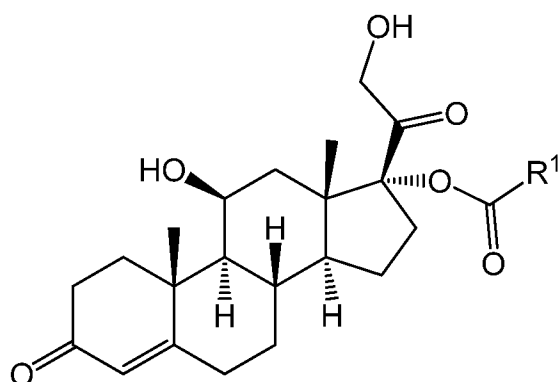
- A potential use limiting and sight-threatening side-effect of traditional GC agonist
30 therapies (e.g. fluocinolone acetonide) is ocular hypertension that is likely generated by an increased resistance of aqueous humor flow through the trabecular meshwork. The mechanism of GC agonist-induced outflow resistance and subsequent ocular hypertension is not well understood.

As such, GC modulation through agonist or antagonist activity of GC receptors that does not result in increased intraocular pressure or other side effects is needed in the art and is described herein.

5 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-dione derivatives useful in treating one or more ocular conditions. Methods of treating one or more ocular conditions are also disclosed. Ocular conditions treated using compounds and/or formulations described herein include, but are not limited to, elevated intraocular pressure, glaucoma, uveitis, retinal vein occlusions, macular degeneration, diabetic retinopathy, various forms of macular edema, post-surgical inflammation, inflammatory conditions of the palpebral and bulbar conjunctiva, cornea, and anterior segment of the globe, such as allergic conjunctivitis, ocular rosacea, dry eye, blepharitis, retinal detachment, meibomian gland dysfunction (MGD), superficial punctate keratitis, herpes zoster keratitis, iritis, cyclitis, selected infective conjunctivitis, corneal injury from chemical, radiation, or thermal burns, penetration of foreign bodies, allergy, or combinations thereof.

In one aspect, the invention therefore provides a compound of **Formula I**, its enantiomers, diastereoisomers, hydrates, solvates, crystal forms and individual isomers, tautomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



Formula I

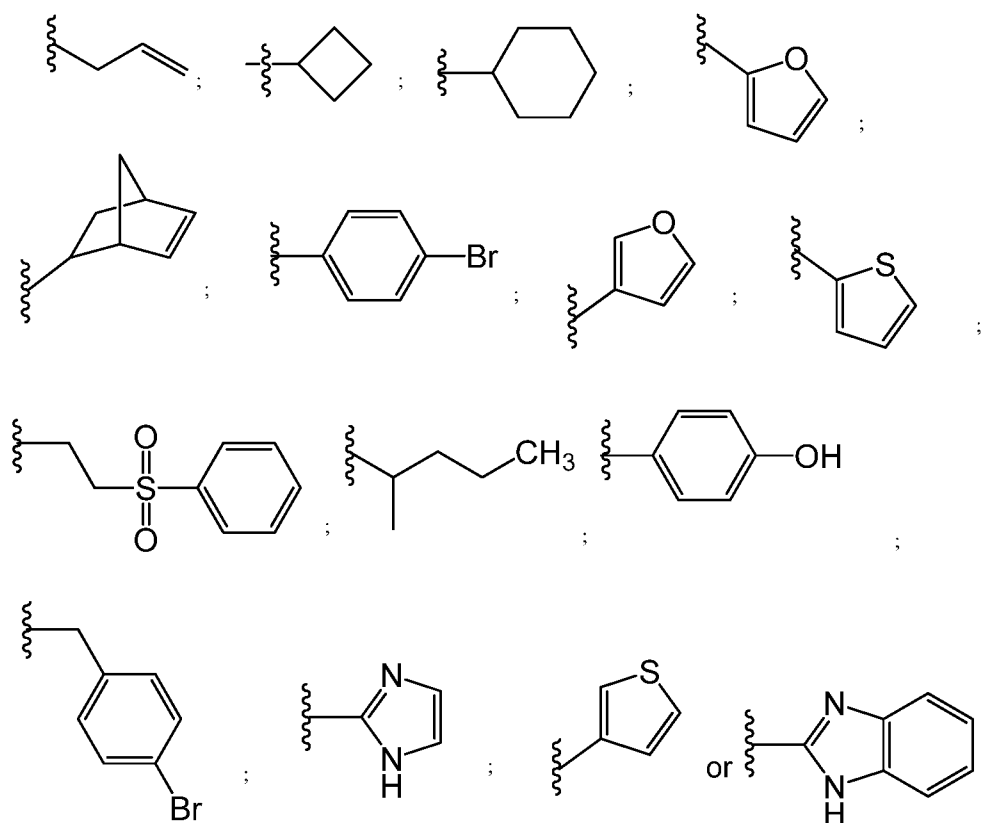
wherein:

R^1 is optionally substituted C_7 - C_{11} alkyl, optionally substituted C_2 - C_8 alkenyl, optionally substituted C_2 - C_8 alkynyl optionally substituted C_4 or C_{6-8} cycloalkyl,

optionally substituted aryl, substituted benzyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted C₃-C₁₀ cycloalkenyl, optionally substituted C₅-C₁₀ cyclodiene, optionally substituted O(C₃-C₆) alkyl, amino groups, sulfonamide groups, amide groups, except phenyl.

5

In another embodiment, the invention therefore provides a compound of **Formula I**, wherein R¹ is selected from:



The term "alkyl", as used herein, refers to saturated, monovalent or divalent hydrocarbon moieties having linear or branched moieties or combinations thereof and containing 7 to 11 carbon atoms. One methylene (-CH₂-) group, of the alkyl group can be replaced by oxygen, sulfur, sulfoxide, nitrogen, carbonyl, carboxyl, sulfonyl, sulfate, sulfonate, amide, sulfonamide, by a divalent C₃₋₈ cycloalkyl, by a divalent heterocycle, or by a divalent aryl group. Alkyl groups can be independently substituted by halogen atoms, hydroxyl groups, cycloalkyl groups, amino groups, heterocyclic groups, aryl groups, carboxylic acid groups, ester groups, ketone groups, phosphonic acid groups, sulphonic acid groups, phosphoric acid groups, nitro groups, amide groups, sulfonamide groups.

The term "cycloalkyl", as used herein, refers to a monovalent or divalent group of 4, and 6 to 8 carbon atoms derived from a saturated cyclic hydrocarbon. Cycloalkyl groups can be monocyclic or polycyclic. Cycloalkyl can be independently substituted by halogen atoms, sulfonyl C₁₋₈ alkyl groups, sulfoxide C₁₋₈ alkyl groups, sulfonamide groups, nitro groups, cyano groups, -OC₁₋₈ alkyl groups, -SC₁₋₈ alkyl groups, -C₁₋₈ alkyl groups, -C₂₋₆ alkenyl groups, -C₂₋₆ alkynyl groups, ketone groups, alkylamino groups, amino groups, aryl groups, C₃₋₈ cycloalkyl groups or hydroxyl groups.

The term "cycloalkenyl", as used herein, refers to a monovalent or divalent group of 3 to 10 carbon atoms derived from a saturated cycloalkyl having at least one double bond. Cycloalkenyl groups can be monocyclic or polycyclic. Cycloalkenyl groups can be independently substituted by halogen atoms, sulfonyl groups, sulfoxide groups, nitro groups, cyano groups, -OC₁₋₆ alkyl groups, -SC₁₋₆ alkyl groups, -C₁₋₆ alkyl groups, -C₂₋₆ alkenyl groups, -C₂₋₆ alkynyl groups, ketone groups, alkylamino groups, amino groups, aryl groups, C₃₋₈ cycloalkyl groups or hydroxyl groups.

The term "cyclodiene", as used herein, refers to a monovalent or divalent group of 5 to 10 carbon atoms derived from a saturated cycloalkyl having two double bonds.

Cyclodiene groups can be monocyclic or polycyclic. Cyclodiene groups can be independently substituted by halogen atoms, sulfonyl groups, sulfoxide groups, nitro groups, cyano groups, -OC₁₋₆ alkyl groups, -SC₁₋₆ alkyl groups, -C₁₋₆ alkyl groups, -C₂₋₆ alkenyl groups, -C₂₋₆ alkynyl groups, ketone groups, alkylamino groups, amino groups, aryl groups, C₃₋₈ cycloalkyl groups or hydroxyl groups.

The term "halogen", as used herein, refers to an atom of chlorine, bromine, fluorine, iodine.

The term "alkenyl", as used herein, refers to a monovalent or divalent hydrocarbon radical having 2 to 8 carbon atoms, derived from a saturated alkyl, having at least one double bond. One methylene (-CH₂-) group, of the alkenyl can be replaced by oxygen, sulfur, sulfoxide, nitrogen, carbonyl, carboxyl, sulfonyl, sulfate, sulfonate, amide, sulfonamide, by a divalent C₃₋₈ cycloalkyl, by a divalent heterocycle, or by a

divalent aryl group. C₂₋₈ alkenyl can be in the E or Z configuration. Alkenyl groups can be substituted by alkyl groups, as defined above or by halogen atoms.

5 The term “alkynyl”, as used herein, refers to a monovalent or divalent hydrocarbon radical having 2 to 8 carbon atoms, derived from a saturated alkyl, having at least one triple bond. One methylene (-CH₂-) group, of the alkynyl can be replaced by oxygen, sulfur, sulfoxide, nitrogen, carbonyl, carboxyl, sulfonyl, sulfate, sulfonate, amide, sulfonamide, by a divalent C₃₋₈ cycloalkyl, by a divalent heterocycle, or by a divalent aryl group. Alkynyl groups can be substituted by alkyl groups, as defined
10 above, or by halogen atoms.

The term “heterocycle” as used herein, refers to a 3 to 10 member ring, which can be aromatic or non-aromatic, saturated or unsaturated, containing at least one heteroatom selected from oxygen, nitrogen, sulfur, or combinations of at least two
15 thereof, interrupting the carbocyclic ring structure. The heterocyclic ring can be interrupted by a C=O; the S and N heteroatoms can be oxidized. Heterocycles can be monocyclic or polycyclic. Heterocyclic ring moieties can be substituted by halogen atoms, sulfonyl groups, sulfoxide groups, nitro groups, cyano groups, -OC₁₋₆ alkyl groups, -SC₁₋₆ alkyl groups, -C₁₋₈ alkyl groups, -C₂₋₆ alkenyl groups, -C₂₋₆ alkynyl
20 groups, ketone groups, alkylamino groups, amino groups, aryl groups, C₃₋₈ cycloalkyl groups or hydroxyl groups.

The term “aryl” as used herein, refers to an organic moiety derived from an aromatic hydrocarbon consisting of a ring containing 6 to 10 carbon atoms, by removal of one
25 hydrogen atom. Aryl can be substituted by halogen atoms, sulfonyl C₁₋₆ alkyl groups, sulfoxide C₁₋₆ alkyl groups, sulfonamide groups, carboxylic acid groups, C₁₋₆ alkyl carboxylates (ester) groups, amide groups, nitro groups, cyano groups, -OC₁₋₆ alkyl groups, -SC₁₋₆ alkyl groups, -C₁₋₆ alkyl groups, -C₂₋₆ alkenyl groups, -C₂₋₆ alkynyl groups, ketone groups, aldehydes, alkylamino groups, amino groups, aryl groups,
30 C₃₋₈ cycloalkyl groups or hydroxyl groups. Aryls can be monocyclic or polycyclic.

The term “hydroxyl” as used herein, represents a group of formula “-OH”.

The term “carbonyl” as used herein, represents a group of formula “-C(O)-”.

The term "ketone" as used herein, represents an organic compound having a carbonyl group linked to a carbon atom such as $-(CO)R^x$ wherein R^x can be alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycle as defined above.

5

The term "amine" as used herein, represents a group of formula $-NR^xR^y$, wherein R^x and R^y can be the same or independently hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycle as defined above.

10 The term "carboxyl" as used herein, represents a group of formula $-C(O)O^-$.

The term "sulfonyl" as used herein, represents a group of formula $-SO_2^-$.

The term "sulfate" as used herein, represents a group of formula $-O-S(O)_2-O^-$.

15

The term "sulfonate" as used herein, represents a group of the formula $-S(O)_2-O^-$.

The term "carboxylic acid" as used herein, represents a group of formula $-C(O)OH$.

20 The term "nitro" as used herein, represents a group of formula $-NO_2$.

The term "cyano" as used herein, represents a group of formula $-CN$.

The term "amide" as used herein, represents a group of formula $-C(O)NR^xR^y$,

25 wherein R^x and R^y can be the same or independently hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycle as defined above.

The term "ester" as used herein, represents a group of formula $-C(O)OR^x$, wherein R^x is alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycle as defined above.

30

The term "sulfonamide" as used herein, represents a group of formula $-S(O)_2NR^xR^y$ wherein R^x and R^y can be the same or independently hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycle as defined above.

The term "sulfoxide" as used herein, represents a group of formula $-S(O)-$.

The term "phosphonic acid" as used herein, represents a group of formula $-P(O)(OH)_2$.

5

The term "phosphoric acid" as used herein, represents a group of formula $-OP(O)(OH)_2$.

The term "sulphonic acid" as used herein, represents a group of formula $-S(O)_2OH$.

10

The formula "H", as used herein, represents a hydrogen atom.

The formula "O", as used herein, represents an oxygen atom.

The formula "N", as used herein, represents a nitrogen atom.

The formula "S", as used herein, represents a sulfur atom.

15 Compounds of the invention are:

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl (4-bromophenyl)acetate;

20

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl 3-(phenylsulfonyl)propanoate;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl 2-furoate.

25

Some compounds of Formula I and some of their intermediates have at least one stereogenic center in their structure. This stereogenic center may be present in an R or S configuration, said R and S notation is used in correspondence with the rules described in Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

30

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts or complexes that retain the desired biological activity of the above identified compounds and exhibit minimal or no undesired toxicological effects. The "pharmaceutically acceptable salts"

according to the invention include therapeutically active, non-toxic base or acid salt forms, which the compounds of Formula I are able to form.

The acid addition salt form of a compound of Formula I that occurs in its free form as a base can be obtained by treating the free base with an appropriate acid such as an inorganic acid, such as for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid and the like; or an organic acid such as for example, acetic, hydroxyacetic, propanoic, lactic, pyruvic, malonic, fumaric acid, maleic acid, oxalic acid, tartaric acid, succinic acid, malic acid, ascorbic acid, benzoic acid, tannic acid, pantoic acid, citric, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, formic and the like (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

The base addition salt form of a compound of Formula I that occurs in its acid form can be obtained by treating the acid with an appropriate base such as an inorganic base, for example, sodium hydroxide, magnesium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, ammonia and the like; or an organic base such as for example, L-Arginine, ethanolamine, betaine, benzathine, morpholine and the like. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

Compounds of Formula I and their salts can be in the form of a solvate, which is included within the scope of the present invention. Such solvates include for example hydrates, alcoholates and the like.

With respect to the present invention reference to a compound or compounds, is intended to encompass that compound in each of its possible isomeric forms and mixtures thereof unless the particular isomeric form is referred to specifically.

Compounds according to the present invention may exist in different polymorphic forms. Although not explicitly indicated in the above formula, such forms are intended to be included within the scope of the present invention.

The compounds described herein are useful in treating a variety of ocular conditions including, but not limited to elevated intraocular pressure, glaucoma, uveitis, retinal vein occlusions, macular degeneration, diabetic retinopathy, various forms of

macular edema, post-surgical inflammation, inflammatory conditions of the palpebral and bulbar conjunctiva, cornea, and anterior segment of the globe, such as allergic conjunctivitis, ocular rosacea, dry eye, blepharitis, retinal detachment, meibomian gland dysfunction (MGD), superficial punctate keratitis, herpes zoster keratitis, iritis, cyclitis, selected infective conjunctivitis, corneal injury from chemical, radiation, or thermal burns, penetration of foreign bodies, allergy, or combinations thereof.

In still another embodiment of the invention, there are provided methods for treating disorders associated with modulation of the glucocorticoid receptors (GR) and/or the mineralocorticoid receptors (MR). receptors. Such methods can be performed, for example, by administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention, or any combination thereof, or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, crystal forms and individual isomers, enantiomers, and diastereomers thereof.

In another embodiment, there are provided pharmaceutical compositions including at least one compound of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds described herein may be administered at pharmaceutically effective dosages. Such dosages are normally the minimum dose necessary to achieve the desired therapeutic effect. Generally, such doses will be in the range of about 1 mg/day to about 1000 mg/day; more preferably in the range of about 10 mg/day to about 500 mg/day. In another example embodiment, the compound or compounds may be present in a composition or formulation in a range of about 0.5 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day or about 1 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day. However, the actual amount of the compound to be administered in any given case will be determined by a physician taking into account the relevant circumstances, such as the age and weight of the patient, the patient's general physical condition, the severity of ocular condition, and the route of administration. In some instances, dosing is evaluated on a case-by-case basis.

In another example embodiment, provided are pharmaceutical compositions including at least one compound in a pharmaceutically acceptable carrier.

Pharmaceutical compositions can be used in the form of a solid, a solution, an emulsion, a dispersion, a micelle, a liposome, and the like, wherein the resulting

composition contains one or more compounds described herein, as an active ingredient, in admixture with an organic or inorganic carrier or excipient suitable for enteral or parenteral applications. One or more compounds may be combined, for example, with the usual non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers for tablets, pellets, capsules, suppositories, solutions, emulsions, suspensions, and any other form suitable for use. The carriers which can be used include glucose, lactose, gum acacia, gelatin, mannitol, starch paste, magnesium trisilicate, talc, corn starch, keratin, colloidal silica, potato starch, urea, medium chain length triglycerides, dextrans, and other carriers suitable for use in manufacturing preparations, in solid, semisolid, or liquid form. In addition auxiliary, stabilizing, thickening and coloring agents and perfumes may be used. Compounds described herein are included in pharmaceutical compositions in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or disease condition.

In another embodiment, the compounds described herein can be administered orally in any acceptable form, such as a tablet, liquid, capsule, powder and the like. However, other routes may be desirable or necessary, particularly if the patient suffers from nausea. Such other routes may include, without exception, transdermal, parenteral, subcutaneous, intranasal, intrathecal, intramuscular, intravenous, and intrarectal modes of delivery. Additionally, formulations may be designed to delay release of the active compound over a given period of time, or to carefully control the amount of drug released at a given time during the course of therapy.

Pharmaceutical compositions in a form suitable for oral use, for example, are administered as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of a sweetening agent such as sucrose, lactose, or saccharin, flavoring agents such as peppermint, oil of wintergreen or cherry, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets containing compounds described herein in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients may also be manufactured by known methods.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable suspension. This suspension may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides, fatty acids (including oleic acid), naturally occurring vegetable oils like sesame oil, coconut oil, peanut oil, cottonseed oil, etc., or synthetic fatty vehicles like ethyl oleate or the like. Buffers, preservatives, antioxidants, and the like can be incorporated as required.

Invention compounds may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions may be prepared by mixing the invention compounds with a suitable non-irritating excipient, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters of polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

The actual amount of the compound to be administered in any given case will be determined by a physician taking into account the relevant circumstances, such as the severity of the condition, the age and weight of the patient, the patient's general physical condition, the cause of the condition, and the route of administration.

Described herein are compounds capable of modulating glucocorticoid receptors (GR) and/or mineralocorticoid receptors (MR). The compounds described can have greater GR activation and/or binding potency compared to a compound such as cortisol. As such, the compounds can efficiently treat ocular indications. The compounds can further be metabolized by esterase enzymes within the eye to form the natural agonist cortisol, thereby reducing the risk of ocular hypertension. The cortisol remaining within the eye and body is further metabolized to inactive compounds via naturally occurring dehydroxylases and other enzymes making this a safe therapeutic approach.

In patients, the naturally occurring endogenous GC agonist cortisol (hydrocortisone) has a minimal effect on intraocular pressure when applied locally via eye drops

compared to synthetic GCs such as dexamethasone, prednisolone, and fluorometholone (Cantrill et al., 1975). Further support of the overall superior safety of cortisol as a therapeutic is the fact that various topical hydrocortisone formulations are currently sold over the counter directly to consumers.

5

Without wishing the bound to any particular theory, it was surprisingly discovered that the presently described compounds can have more glucocorticoid receptor modulation than cortisol because of the modification to the 17-position of the cortisol molecule.

10

As used herein, the term "therapeutically effective amount" means the amount of the pharmaceutical composition that will elicit the biological or medical response of a subject in need thereof that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. In some embodiments, the subject in need thereof is a mammal. In some embodiments, the mammal is human.

15

The excipients used may be, for example, (1) inert diluents such as calcium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; (2) granulating and disintegrating agents such as corn starch, potato starch or alginic acid; (3) binding agents such as gum tragacanth, corn starch, gelatin or acacia, and (4) lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed.

20

25

In some cases, formulations for oral use may be in the form of hard gelatin capsules wherein the compounds are mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin. They may also be in the form of soft gelatin capsules wherein the compounds are mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

30

The compounds described herein can also be administered as an ophthalmically acceptable formulation or composition. A liquid which is ophthalmically acceptable is

formulated such that it can be administered topically to the eye. The comfort should be maximized as much as possible, although sometimes formulation considerations (e.g. stability) may necessitate less than optimal comfort. In the case that comfort cannot be maximized, the liquid should be formulated such that the liquid is tolerable to the patient for topical ophthalmic use. Additionally, an ophthalmically acceptable liquid should either be packaged for single use, or contain a preservative to prevent contamination over multiple uses.

For ophthalmic application, solutions or medicaments are often prepared using a physiological saline solution as a major vehicle. Ophthalmic solutions should preferably be maintained at a comfortable pH with an appropriate buffer system. The formulations may also contain conventional, pharmaceutically acceptable preservatives, stabilizers and surfactants.

Preservatives that may be used in ophthalmic compositions described herein include, but are not limited to, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate and phenylmercuric nitrate. A useful surfactant is, for example, Tween 80. Likewise, various useful vehicles may be used in the ophthalmic preparations described herein. These vehicles include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, povidone, hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and purified water.

Tonicity adjustors may be added as needed or convenient. They include, but are not limited to, salts, particularly sodium chloride, potassium chloride, mannitol and glycerin, or any other suitable ophthalmically acceptable tonicity adjustor.

Various buffers and means for adjusting pH may be used so long as the resulting preparation is ophthalmically acceptable. Accordingly, buffers include acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers and borate buffers. Acids or bases may be used to adjust the pH of these formulations as needed.

In one example embodiment, an ophthalmic composition as described herein may have ingredients used in the following amounts listed in **Table 1**.

Table 1

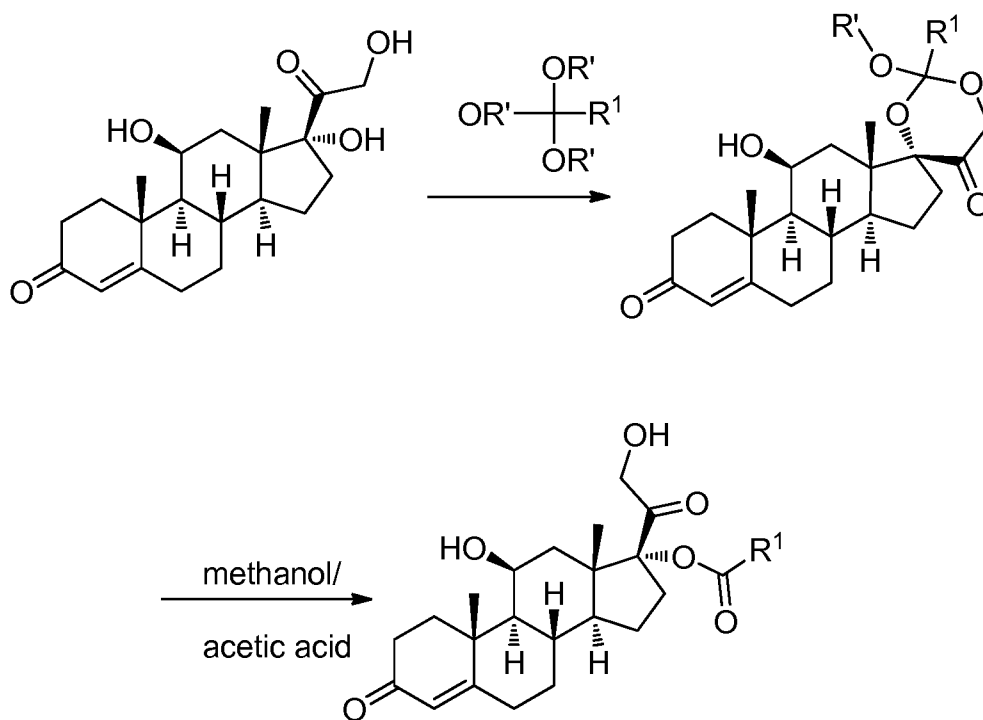
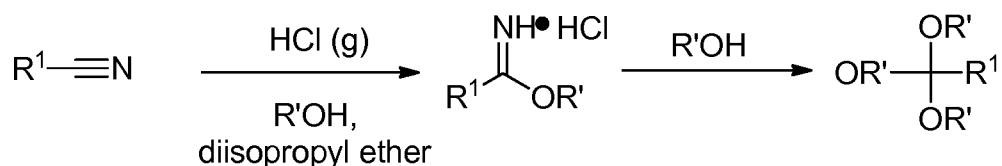
<u>Ingredient</u>	<u>Amount (% w/v)</u>
active ingredient	about 0.001-5
preservative	0-0.10
vehicle	0-40
tonicity adjustor	1-10
buffer	0.01-10
pH adjustor	q.s. pH 4.5-7.5
antioxidant	as needed
surfactant	as needed
purified water	as needed to make 100%

In other embodiments, the ophthalmically acceptable liquid can be formulated for intraocular injection. The compounds described herein can be formulated as a liquid, gel paste, or the like for intraocular injection. Further, the compounds can be formulated into sustained release or controlled release intraocular implants comprising biodegradable polymers such as polylactic acid, poly glycolic acid, combinations thereof and the like.

Some exemplary compositions can include a combination of two or more compounds as described herein. Different ratios of compounds can be formulated depending on a particular ocular condition or set of conditions being treated.

Since individual subjects may present a wide variation in severity of symptoms and each composition has its unique therapeutic characteristics, the precise mode of administration and dosage employed for each subject is left to the discretion of the practitioner.

The present invention concerns also processes for preparing the compounds of Formula I. The compounds of Formula I according to the invention can be prepared analogously to conventional methods as understood by the person skilled in the art of synthetic organic chemistry. The synthetic scheme set forth below, illustrate how compounds according to the invention can be made.



Formula I

R' is C₁-C₄ alkyl, or the like, preferably CH₃

DETAILED DESCRIPTION

It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention claimed. As used herein, the use of the singular includes the plural unless specifically stated otherwise.

It will be readily apparent to those skilled in the art that some of the compounds of the invention may contain one or more asymmetric centers, such that the compounds may exist in enantiomeric as well as in diastereomeric forms. Unless it is specifically noted otherwise, the scope of the present invention includes all

enantiomers, diastereomers and racemic mixtures. Some of the compounds of the invention may form salts with pharmaceutically acceptable acids or bases, and such pharmaceutically acceptable salts of the compounds described herein are also within the scope of the invention.

5

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically enriched compounds. Any compound of the invention may contain one or more isotopic atoms enriched or different than the natural ratio such as deuterium ^2H (or D) in place of protium ^1H (or H) or use of ^{13}C enriched material in place of ^{12}C and the like.

10

Similar substitutions can be employed for N, O and S. The use of isotopes may assist in analytical as well as therapeutic aspects of the invention. For example, use of deuterium may increase the in vivo half-life by altering the metabolism (rate) of the compounds of the invention. These compounds can be prepared in accord with the preparations described by use of isotopically enriched reagents.

15

The following examples are for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed as limiting the invention in any manner. Those skilled in the art will appreciate that variations and modifications of the following examples can be made without exceeding the spirit or scope of the invention.

20

As will be evident to those skilled in the art, individual isomeric forms can be obtained by separation of mixtures thereof in conventional manner. For example, in the case of diastereoisomeric isomers, chromatographic separation may be employed.

25

Compound names were generated with ACD version 12.0; and Intermediates and reagent names used in the examples were generated with software such as Chem Bio Draw Ultra version 12.0 or Auto Nom 2000 from MDL ISIS Draw 2.5 SP1.

30

In general, characterization of the compounds is performed according to the following methods:

NMR spectra are recorded on 300 and/or 600 MHz Varian and acquired at room

temperature. Chemical shifts are given in ppm referenced either to internal TMS or to the solvent signal.

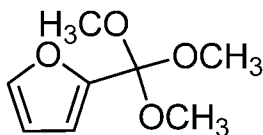
All the reagents, solvents, catalysts for which the synthesis is not described are purchased from chemical vendors such as Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, AK Scientific, AmFine Com, Carbocore, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; however some known intermediates, were prepared according to published procedures.

Usually the compounds of the invention were purified by column chromatography (Auto-column) on an Teledyne-ISCO CombiFlash with a silica column, unless noted otherwise.

Example 1

Intermediate 1

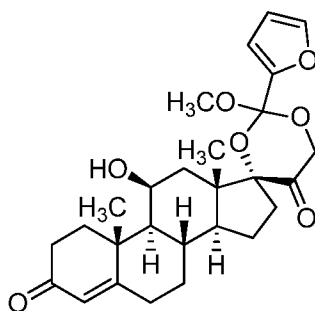
2-(Trimethoxymethyl)furan



An anhydrous solution of HCl in methanol was prepared by slowly adding acetyl chloride (10.5 mL) to methanol (20 mL) at room temperature. The solution was stirred 2 h. After cooling in an ice bath under nitrogen, 2-furonitrile (12 mL, 137 mM) was added by syringe. The reaction was stirred in a dry atmosphere at 0 °C overnight. After warming to room temperature the intermediate was precipitated by the addition of dry ether (50 mL). It was filtered out in a dry scintered glass funnel in a dry box and washed with dry ether. After ether evaporation the solid was treated with dry methanol and stirred at 50 °C for 70 h. The mixture was treated with dry ether (60 mL) and ammonium chloride was removed by filtration through a dry scintered glass funnel. Concentration of the filtrate gave the title compound (6 g) as a colorless oil.

Example 2**Intermediate 2**

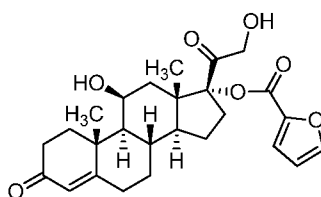
rel-(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-2'-(2-furyl)-11-hydroxy-2'-methoxy-10,13-
dimethyl-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-5'H-
spiro[cyclopenta[a]phenanthrene-17,4'-[1,3]dioxane]-3,5'(2H)-dione



A solution of cortisol (10.4 g, approximately 28 mM), dried by evaporation from ethanol-butanol) in dry tetrahydrofuran (40 mL) was treated with crude **Intermediate 1** (5.4 g, 32 mM) and 0.5 mL of a solution of anhydrous p-toluenesulfonic acid in toluene (approximately 0.7 M). The reaction was stirred at room temperature 48 h. Additional dry THF was added (100 mL) and anhydrous p-TSA solution (2 mL), and the reaction was stirred 48 h. The reaction was partially concentrated and stirred another night. The reaction was partitioned between ethyl acetate and aqueous dibasic sodium phosphate. The organic layer was washed with brine, dried, and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica gel, 30-70 ethyl acetate-dichloromethane) and gave **Intermediate 2** (0.9 g).

Example 3**Compound 1**

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-
2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-
cyclopenta[a]phenanthren-17-yl 2-furoate



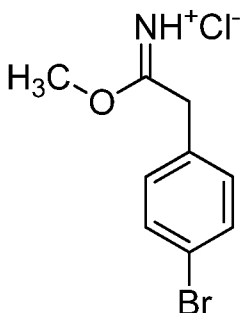
Intermediate 1 was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL) and cooled in an ice/salt water bath under an inert atmosphere. The solution was treated with 0.37 mL of a 1M aqueous sulfuric acid solution. The reaction was stirred cold for 2 h. The reaction worked up with dibasic sodium phosphate solution and ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with brine, dried and evaporated. The product was purified by chromatography (silica gel 60, 50-50 ethyl acetate-dichloromethane) and concentrated. The residue was crystallized from dichloromethane – hexane to give **Compound 1** (1.9 g, 82%).

NMR (CDCl₃, TMS): δ 1.00 (s, 3H), 1.13 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 2.54-1.74 (m's, 13H), 2.90 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.54 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.61 (m, 1H).

Example 4

Intermediate 3

Methyl 2-(4-bromophenyl)acetimidate hydrochloride

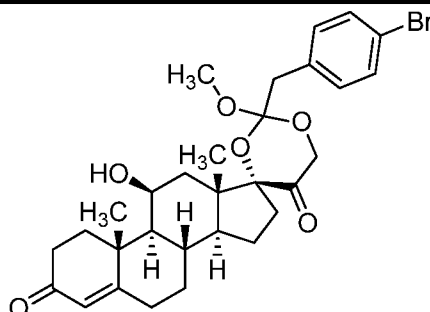


In a manner similar to that described in **Example 1**, 2-(4-bromophenyl) acetonitrile is converted to **Intermediate 3**. The residue that was obtained was not treated with methanol but isolated to give **Intermediate 3**.

Example 5

Intermediate 4

rel-(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-2'-(4-bromobenzyl)-11-hydroxy-2'-methoxy-10,13-dimethyl-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-5'H-spiro[cyclopenta[a]phenanthrene-17,4'-[1,3]dioxane]-3,5'(2H)-dione

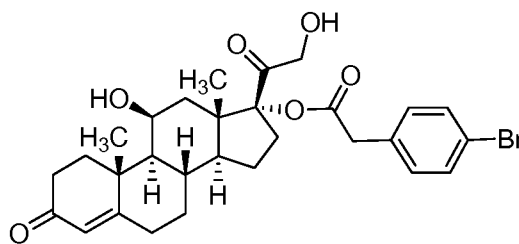


In a manner similar as described in **Example 2**, cortisol and **Intermediate 3** were converted to **Intermediate 4**. Purification by silica gel flash chromatography (20% ethyl acetate in CH₂Cl₂ elution) provided the 24.8 mg of **Intermediate 4**: ICMS-ESI (m/z): calculated for, C₃₀H₃₇BrO₆, 572, 574, ; [M+H]⁺ found 573, 575.

Example 6

Compound 2

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl (4-bromophenyl)acetate

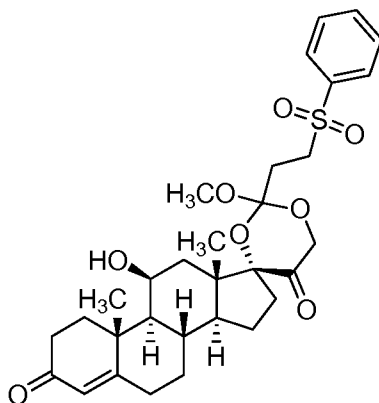


In a manner similar as described in **Example 3**, **Intermediate 4** was converted to **Compound 2**. Purification of the crude reaction mixture by silica gel chromatography (20% ethyl acetate, methylene chloride) provided the 57.7 mg of **Compound 2**. ICMS-ESI (m/z): calculated for, C₂₉H₃₅BrO₆, 558, 560; [M+H]⁺ found 559, 561.

Example 7

Intermediate 5

5 rel-(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-2'-ethoxy-11-hydroxy-10,13-dimethyl-2'-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-5'H-spiro[cyclopenta[a]phenanthrene-17,4'-[1,3]dioxane]-3,5'(2H)-dione

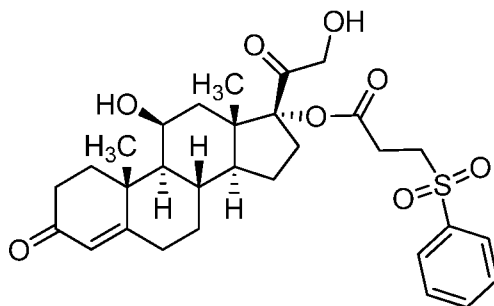


In a manner similar as described in **Example 2**, cortisol and ((3,3,3-trimethoxypropyl)sulfonyl)benzene were converted to **Intermediate 5**. Purification of the crude reaction mixture by silica gel chromatography (20% ethyl acetate, methylene chloride) provided the 13.1 mg of **Intermediate 5**. ICMS-ESI (m/z): calculated for, C₃₂H₄₂O₈S, 586; [M+H]⁺ found 587.

Example 8

Compound 3

25 (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl 3-(phenylsulfonyl)propanoate



In a manner similar to experiment described in **Example 3**, **Intermediate 5** was converted to the title compound. Purification of the crude reaction mixture by silica gel chromatography (20% ethyl acetate, methylene chloride) provided the 96.9 mg of **Compound 3**. ICMS-ESI (m/z): calculated for C₃₀H₃₈O₆S, 558; [M+H]⁺ found 559.

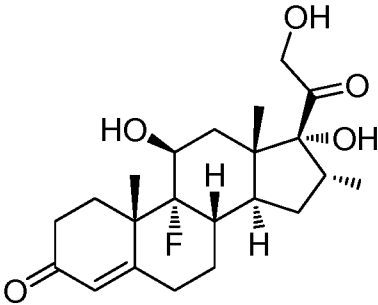
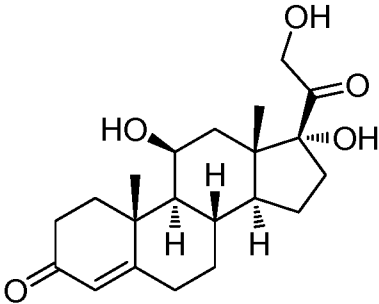
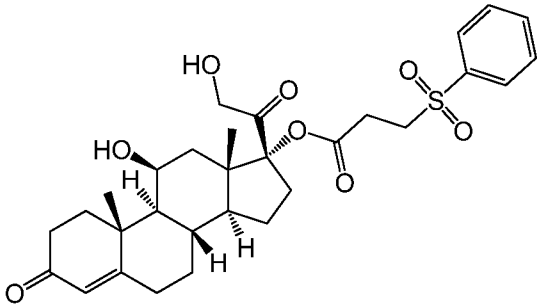
Example 9

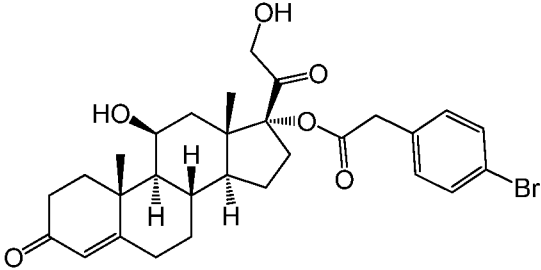
Glucocorticoid Receptor Transactivation Potencies for Cortisol and 17-ester Derivatives

Glucocorticoid receptor (GR) activation potency was assessed using a HeLa cell line containing the MMTV-bla reporter (MMTV-*bla* HeLa CELLSENSOR®, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). This cell line was stably transfected with an expression construct containing β -lactamase cDNA under control of the MMTV response element previously identified as a glucocorticoid receptor response element. Results from one experiment performed in duplicate for the compounds and the control compound, dexamethasone, are summarized in Table 2. All assays were performed as 10-point dose responses using a half log-fold dilution series starting with a maximum compound concentration of 100 nM. The compounds were incubated for 5 hours. The activation of endogenous GR leads to expression of the reporter β -lactamase which is detected by the conversion of a FRET substrate in a ratiometric assay format. This functional assay allows for measurement of receptor agonism by compounds and can be used to determine compound potency and selectivity. Assay reproducibility was determined by calculating Z' values for untreated versus maximum stimulation. The Z' value was greater than 0.6, indicating good reproducibility of the assay format.

Several compounds showed dose-dependent stimulation of the GR signaling pathway (Table 2). Two compounds, cortisol 17-cyclopentanoate and cortisol 17-benzoate, showed about 30-fold greater potency compared to the parent molecule cortisol.

Table 2: *Glucocorticoid receptor potency.* Shown are the EC₅₀ (nM) and Z' values for the control compound, dexamethasone, and the compounds tested in agonist mode.

Compound	EC ₅₀ (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
Dexamethasone 	1.05	Control Compound	0.87
Cortisol 	41.6	43	0.87
Compound 3 	>100	17	0.87

Compound 2 	-	0	0.87
---	---	---	------

Example 10

Mineralocorticoid Receptor Transactivation Potencies for

5 Cortisol and 17-ester Derivatives

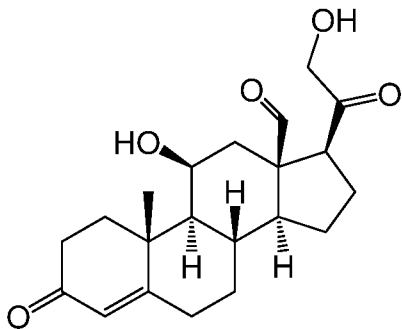
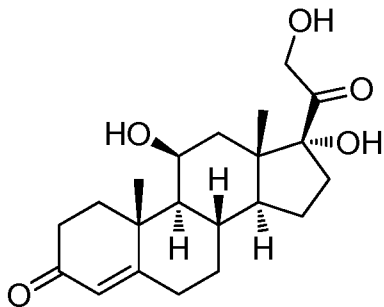
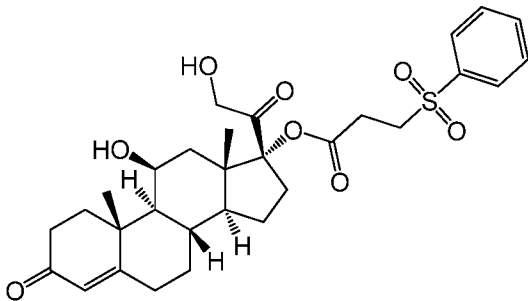
Mineralocorticoid receptor (MR) activation potency was assessed using a HEK 293T cell line containing the UAS-bla reporter (UAS-*bla* HEK 293T CELLSSENSOR®). This cell line was stably cotransfected with an expression construct containing β -

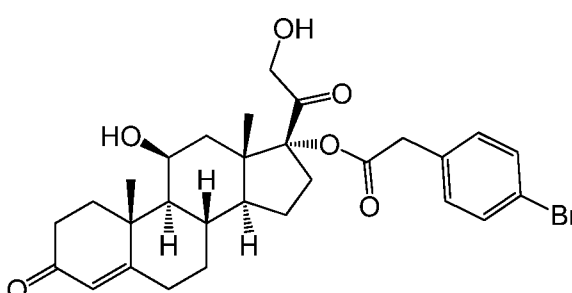
10 lactamase cDNA under control of the GAL4 Upstream Activator Sequence (UAS) and another expression construct encoding for the fusion protein GAL4(DBD)-MR(LBD). Results for one experiment performed in duplicate for the novel compounds and the control compound, aldosterone, in agonist mode are summarized in **Table 2**. All assays were performed as 10-point dose responses

15 using a half log-fold dilution series starting with a maximum compound concentration of 100 nM. The compounds were incubated for 16 hours. The activation of the fusion protein GAL4(DBD)-MR(LBD) leads to expression of the reporter β -lactamase which is detected by the conversion of a FRET substrate in a ratiometric assay format. This functional assay allows for measurement of receptor agonism by

20 compounds and can be used to determine compound potency and selectivity. Assay reproducibility was determined by calculating Z' values for untreated versus maximum stimulation. The Z' value was greater than 0.6, indicating good reproducibility of the assay format. Several compounds showed dose-dependent stimulation of the MR signaling pathway (Table 3).

Table 2. *Mineralocorticoid receptor potency.* Shown are the EC₅₀ (nM) and Z' values for the control compound, aldosterone, and the compounds tested in agonist mode.

Compound	EC ₅₀ (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
Aldosterone 	0.47	Control Compound	0.77
Cortisol 	2.90	75	0.77
Compound 3 	3.48	79	0.77

Compound 2	5.53	77	0.77
			

Example 11

Treating Elevated Intraocular Pressure

- 5 A 58 year old male visits his ophthalmologist for a routine check-up. The physician discovers that the patient exhibits an elevated intraocular pressure and is at high risk for future complications. The patient is instructed to apply a topical liquid formulation containing one of the compounds in Table 1 once daily to each eye.
- The patient returns for a follow-up visit three months later. Upon measuring
- 10 intraocular pressure, it is noted that the patient now exhibits a reduced intraocular pressure.

Example 12

Treating Ocular Irritation

- 15 A 38 year old male visits his ophthalmologist complaining of irritation in his right eye. The physician discovers that the patient's right eye is inflamed and red. The patient is instructed to apply a topical liquid formulation containing one of the compounds in Table 1 twice daily to the right eye.
- 20 The patient returns for a follow-up visit a week later. Upon inspection of the right eye, it is noted that the patient's eye is no longer red and the patient indicates that the irritation is gone.

- Unless otherwise indicated, all numbers expressing quantities of ingredients,
- 25 properties such as molecular weight, reaction conditions, and so forth used in the

specification and claims are to be understood as being modified in all instances by the term "about." Accordingly, unless indicated to the contrary, the numerical parameters set forth in the specification and attached claims are approximations that may vary depending upon the desired properties sought to be obtained by the present invention. At the very least, and not as an attempt to limit the application of the doctrine of equivalents to the scope of the claims, each numerical parameter should at least be construed in light of the number of reported significant digits and by applying ordinary rounding techniques. Notwithstanding that the numerical ranges and parameters setting forth the broad scope of the invention are approximations, the numerical values set forth in the specific examples are reported as precisely as possible. Any numerical value, however, inherently contains certain errors necessarily resulting from the standard deviation found in their respective testing measurements.

The terms "a," "an," "the" and similar referents used in the context of describing the invention (especially in the context of the following claims) are to be construed to cover both the singular and the plural, unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by context. Recitation of ranges of values herein is merely intended to serve as a shorthand method of referring individually to each separate value falling within the range. Unless otherwise indicated herein, each individual value is incorporated into the specification as if it were individually recited herein. All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (e.g., "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed. No language in the specification should be construed as indicating any non-claimed element essential to the practice of the invention.

Groupings of alternative elements or embodiments of the invention disclosed herein are not to be construed as limitations. Each group member may be referred to and claimed individually or in any combination with other members of the group or other elements found herein. It is anticipated that one or more members of a group may be included in, or deleted from, a group for reasons of convenience and/or

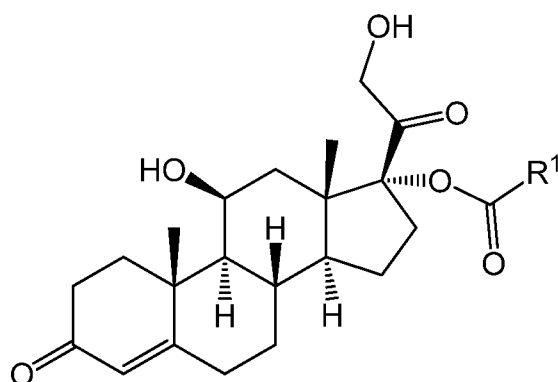
patentability. When any such inclusion or deletion occurs, the specification is deemed to contain the group as modified thus fulfilling the written description of all Markush groups used in the appended claims.

5 Certain embodiments of this invention are described herein, including the best mode known to the inventors for carrying out the invention. Of course, variations on these described embodiments will become apparent to those of ordinary skill in the art upon reading the foregoing description. The inventor expects skilled artisans to employ such variations as appropriate, and the inventors intend for the invention to
10 be practiced otherwise than specifically described herein. Accordingly, this invention includes all modifications and equivalents of the subject matter recited in the claims appended hereto as permitted by applicable law. Moreover, any combination of the above-described elements in all possible variations thereof is encompassed by the invention unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by
15 context.

In closing, it is to be understood that the embodiments of the invention disclosed herein are illustrative of the principles of the present invention. Other modifications that may be employed are within the scope of the invention. Thus, by way of
20 example, but not of limitation, alternative configurations of the present invention may be utilized in accordance with the teachings herein. Accordingly, the present invention is not limited to that precisely as shown and described.

What is claimed is:

1. A compound having Formula I, its enantiomers, diastereoisomers, hydrates, solvates, tautomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

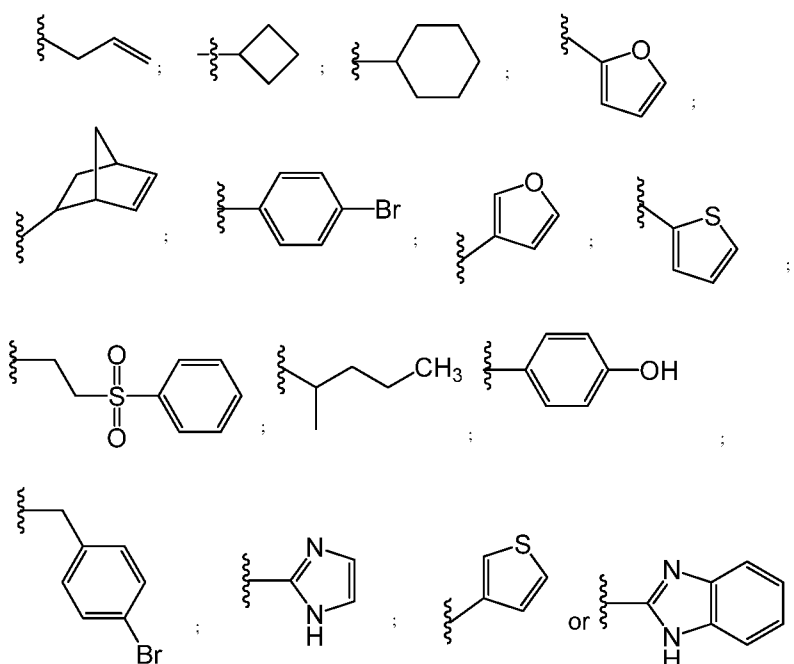


Formula I

wherein:

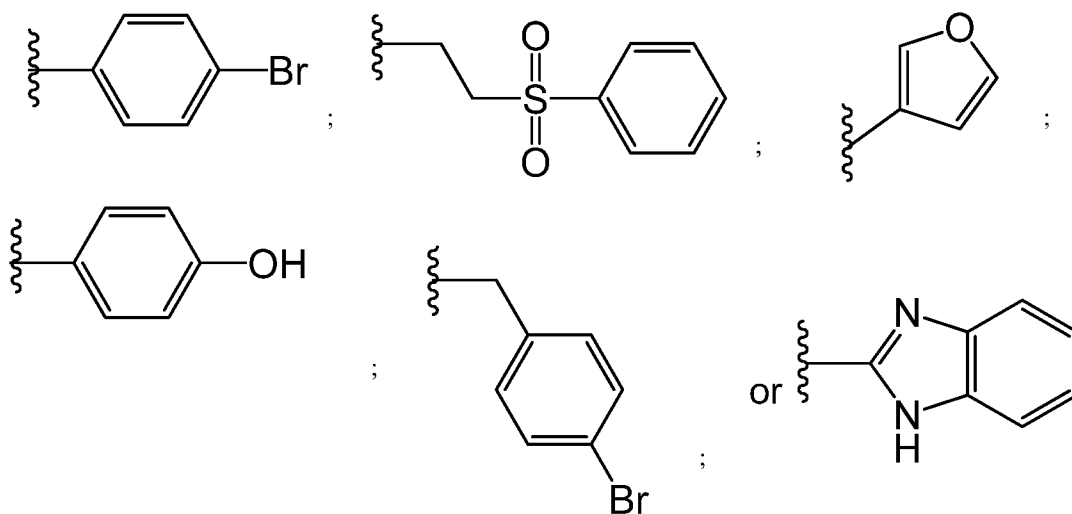
- R^1 is optionally substituted C_7 - C_{11} alkyl, optionally substituted C_2 - C_8 alkenyl, optionally substituted C_2 - C_8 alkynyl optionally substituted C_4 or C_6 - C_8 cycloalkyl, optionally substituted aryl, substituted benzyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted C_3 - C_{10} cycloalkenyl, optionally substituted C_5 - C_{10} cyclodiene, optionally substituted $O(C_3$ - $C_6)$ alkyl, amino groups, sulfonamide groups, amide groups, except phenyl.

2. The compound according to claim 1 wherein R^1 is



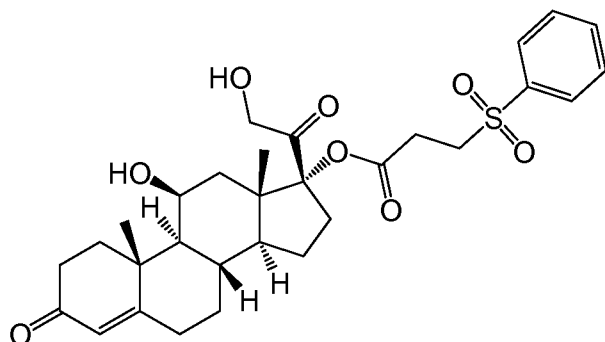
3. The compound according to claim 1 wherein R¹ is substituted aryl.

4. The compound according to claim 1 wherein R¹ is

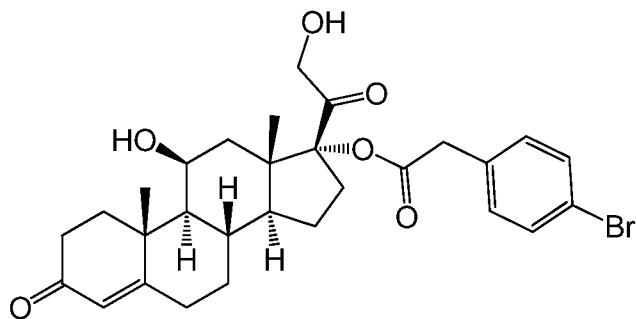


5

5. The compound according to claim 1 having a structure

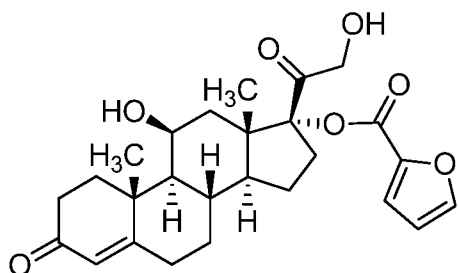


6. The compound according to claim 1 having a structure



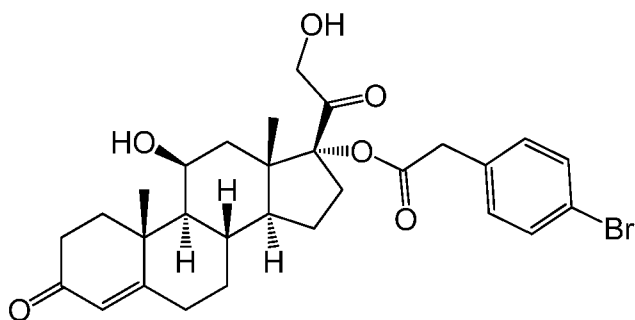
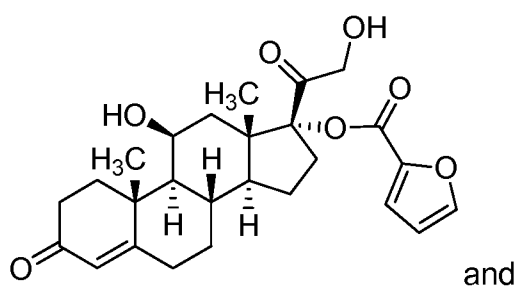
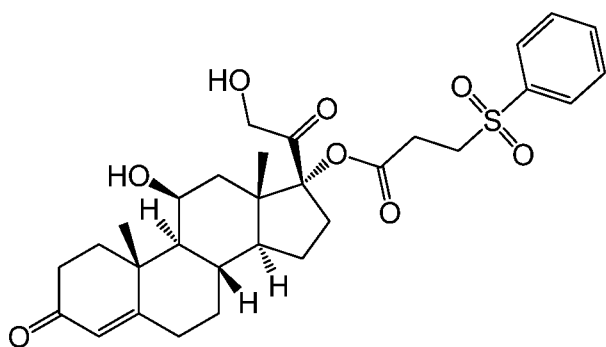
10

7. The compound according to claim 1 having a structure

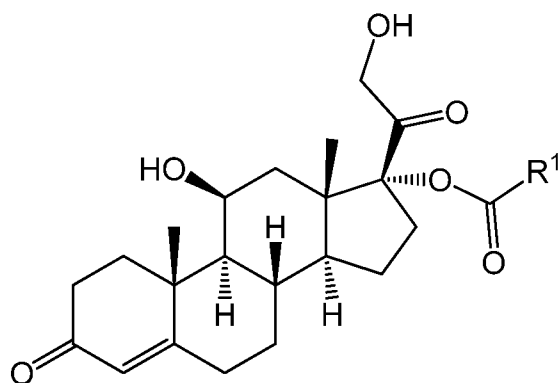


8. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a
 5 therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 and a
 pharmaceutically acceptable adjuvant, diluents or carrier.
9. A pharmaceutical composition according to claim 8 wherein the compound is
 selected from:

10



10. A method of treating a disorder associated with glucocorticoid receptor modulation, which comprises administering to a patient in need thereof, a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I

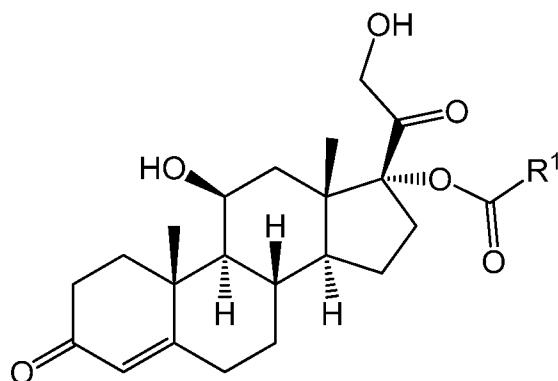


Formula I

wherein:

R¹ is optionally substituted C₇-C₁₁ alkyl, optionally substituted C₂-C₈ alkenyl, optionally substituted C₂-C₈ alkynyl optionally substituted C₄ or C₆₋₈ cycloalkyl, optionally substituted aryl, substituted benzyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted C₃-C₁₀ cycloalkenyl, optionally substituted C₅-C₁₀ cyclodiene, optionally substituted O(C₃-C₆) alkyl, amino groups, sulfonamide groups, amide groups, except phenyl.

11. A method of treating a disorder associated with mineralocorticoid receptor modulation, which comprises administering to a patient in need thereof, a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I



Formula I

wherein:

R¹ is optionally substituted C₇-C₁₁ alkyl, optionally substituted C₂-C₈ alkenyl, optionally substituted C₂-C₈ alkynyl optionally substituted C₄ or C₆₋₈ cycloalkyl, optionally substituted aryl, substituted benzyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted C₃-C₁₀ cycloalkenyl, optionally substituted C₅-C₁₀ cyclodiene, optionally substituted O(C₃-C₆) alkyl, amino groups, sulfonamide groups, amide groups, except phenyl.

12. The method according to claim 10 wherein the ocular condition is selected from the group consisting of elevated intraocular pressure, glaucoma, uveitis, retinal vein occlusions, macular degeneration, diabetic retinopathy, various forms of macular edema, post-surgical inflammation, inflammatory conditions of the palpebral and bulbar conjunctiva, cornea, and anterior segment of the globe, such as allergic conjunctivitis, ocular rosacea, dry eye, blepharitis, retinal detachment, meibomian gland dysfunction, superficial punctate keratitis, herpes zoster keratitis, iritis, cyclitis, selected infective conjunctivitis, corneal injury from chemical, radiation, or thermal burns, penetration of foreign bodies, allergy, or combinations thereof.

13. The method according to claim 10 wherein the ocular condition is selected from:
dry eye, blepharitis, ocular rosacea, meibomian gland dysfunction, uveitis and macular degeneration.

14. The method according to claim 11 wherein the ocular condition is selected from the group consisting of elevated intraocular pressure, glaucoma, uveitis, retinal vein occlusions, macular degeneration, diabetic retinopathy, various forms of macular edema, post-surgical inflammation, inflammatory conditions of the palpebral and bulbar conjunctiva, cornea, and anterior segment of the globe, such as allergic conjunctivitis, ocular rosacea, dry eye, blepharitis, retinal detachment, meibomian gland dysfunction, superficial punctate keratitis, herpes zoster keratitis, iritis, cyclitis, selected infective conjunctivitis, corneal injury from chemical, radiation, or thermal burns, penetration of foreign bodies, allergy, or combinations thereof.

15. The method according to claim 11 wherein the ocular condition is selected from:

dry eye, blepharitis, ocular rosacea, meibomian gland dysfunction, uveitis and

5 macular degeneration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/064293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/575 A61P27/02
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 242 334 A (ALPERMANN HANS G [DE] ET AL) 30 December 1980 (1980-12-30) the whole document compounds RN671225-33-5 -----	1
X	US 5 362 721 A (STACHE ULRICH [DE] ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08) the whole document compounds RN140454-75-7 -----	1
X	US 3 984 544 A (CASMER CHARLES J ET AL) 5 October 1976 (1976-10-05) the whole document compounds RN61894-86-8 ----- -/-	1



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2012

Date of mailing of the international search report

18/12/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Damiani, Federica

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/064293

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 484 436 A (CROSS ALEXANDER D ET AL) 16 December 1969 (1969-12-16) the whole document compounds RN26127-46-8 -----	1
X	US 3 557 162 A (LENS JAN ET AL) 19 January 1971 (1971-01-19) column 5; example IV -----	1
X	WO 2005/099715 A2 (RETMED PTY LTD; PEYMAN GHOLAM ALI [US]; SANDERS DONALD ROBERT [US] RET) 27 October 2005 (2005-10-27) abstract page 1 - page 2 page 29, paragraph 4 - page 30, paragraph 1 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/064293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4242334	A	30-12-1980	AT 372093 B 25-08-1983
			AU 522854 B2 01-07-1982
			AU 3861178 A 07-02-1980
			CA 1118411 A1 16-02-1982
			DE 2735110 A1 15-02-1979
			DK 344978 A 05-02-1979
			EG 13560 A 31-12-1981
			EP 0000742 A1 21-02-1979
			ES 472147 A1 16-03-1979
			HU 182732 B 28-03-1984
			IT 1097652 B 31-08-1985
			JP 1012758 B 02-03-1989
			JP 1527577 C 30-10-1989
			JP 54036248 A 16-03-1979
			US 4242334 A 30-12-1980
			ZA 7804417 A 29-08-1979
US 5362721	A	08-11-1994	AU 646066 B2 03-02-1994
			AU 8256091 A 13-02-1992
			CA 2048841 A1 11-02-1992
			CS 9102461 A3 18-03-1992
			DE 4025342 A1 13-02-1992
			EC SP941049 A 16-11-1994
			EG 19928 A 31-07-1996
			EP 0470617 A2 12-02-1992
			FI 913775 A 11-02-1992
			HU 211994 B 29-01-1996
			IE 912827 A1 12-02-1992
			IL 99135 A 08-12-1995
			JP 6041187 A 15-02-1994
			LT 709 A 31-01-1995
			LV 10459 A 20-02-1995
			NO 913115 A 11-02-1992
			PT 98605 A 30-06-1992
			RU 2060997 C1 27-05-1996
			US 5362721 A 08-11-1994
			ZA 9106291 A 29-04-1992
US 3984544	A	05-10-1976	AR 218851 A1 15-07-1980
			AU 502298 B2 19-07-1979
			AU 1142076 A 01-09-1977
			BE 838923 A1 25-08-1976
			CA 1064905 A1 23-10-1979
			CH 629825 A5 14-05-1982
			CS 195722 B2 29-02-1980
			DD 125593 A5 04-05-1977
			DE 2607418 A1 09-09-1976
			DK 79976 A 29-08-1976
			ES 445488 A1 01-11-1977
			FI 760472 A 29-08-1976
			FR 2302099 A1 24-09-1976
			GB 1533614 A 29-11-1978
			GR 59913 A1 20-03-1978
			HK 7082 A 26-02-1982
			HU 176716 B 28-04-1981
			IE 43452 B1 25-02-1981
			IL 49103 A 30-12-1979
			JP 51110551 A 30-09-1976

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/064293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KE 3189 A	02-04-1982
		LU 74421 A1	07-01-1977
		NL 7601864 A	31-08-1976
		NO 760607 A	31-08-1976
		NZ 180110 A	20-06-1978
		PH 13213 A	07-02-1980
		PT 64835 A	01-03-1976
		SE 7602279 A	30-08-1976
		SE 7901000 A	05-02-1979
		US 3984544 A	05-10-1976
		ZA 7601128 A	23-02-1977

US 3484436	A	16-12-1969	NONE

US 3557162	A	19-01-1971	AT 292929 B 10-09-1971
		BE 726981 A	16-07-1969
		CH 511822 A	31-08-1971
		DE 1903118 A1	07-08-1969
		DK 120234 B	03-05-1971
		ES 362475 A1	01-12-1970
		FR 8225 M	28-09-1970
		FR 2000571 A1	12-09-1969
		GB 1227992 A	15-04-1971
		IT 1036015 B	30-10-1979
		NL 6901024 A	25-07-1969
		SE 339828 B	25-10-1971
		US 3557162 A	19-01-1971

WO 2005099715	A2	27-10-2005	CA 2562356 A1 27-10-2005
			EP 1755616 A2 28-02-2007
			JP 2008500282 A 10-01-2008
			US 2005245497 A1 03-11-2005
			WO 2005099715 A2 27-10-2005

**DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11SS-17-21-TRIOL-3,20-DIONA PARA EL
TRATAMIENTO DE AFECCIONES OCULARES**

SOLICITUD RELACIONADA

5

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N° de serie 61/558,775, presentada el 11 de noviembre de 2011, cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 4-pregenen-11 β -17-21-triol-3,20-diona novedosos, procesos para
15 prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides o mineralocorticoides. La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar
20 trastornos asociados con la modulación del receptor de glucocorticoides o mineralocorticoides.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agonistas glucocorticoides (GC) representan una clase de compuestos antiinflamatorios que son útiles para tratar múltiples afecciones oculares que incluyen presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, 5 varias formas de edema macular, inflamación post quirúrgica, condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, 10 desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas (MGD, por sus siglas en inglés), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, 15 penetración de cuerpos extraños, alergia o combinaciones de estos.

Un efecto secundario de uso limitativo y que pone en riesgo la visión de terapias tradicionales con agonistas GC (por 20 ejemplo, acetónido de fluocinolona) es la hipertensión ocular que probablemente se genere por una resistencia aumentada de flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular. El mecanismo de resistencia de secreción inducida por agonista

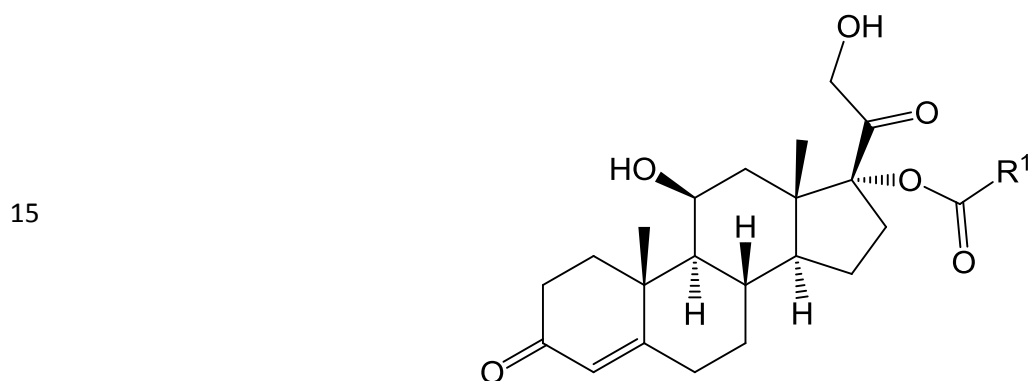
GC y la hipertensión ocular subsecuente no se comprende muy bien.

Por lo tanto, la modulación de GC a través de actividad
5 agonista o antagonista de los receptores GC que no tienen como resultado una presión intraocular aumentada u otros efectos secundarios es necesaria en la técnica y se describe en la presente.

10 COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-diona novedosos útiles para tratar una o más afecciones oculares. Los métodos para tratar una o más
15 afecciones oculares también se describen. Las afecciones oculares tratadas utilizando compuestos y/o formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética,
20 varias formas de edema macular, inflamación post quirúrgica, afecciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas

En un aspecto, la invención, por lo tanto, proporciona un compuesto de la **Fórmula I**, sus enantiómeros, diastereoisómeros, hidratos, solvatos, formas cristalinas e isómeros individuales, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



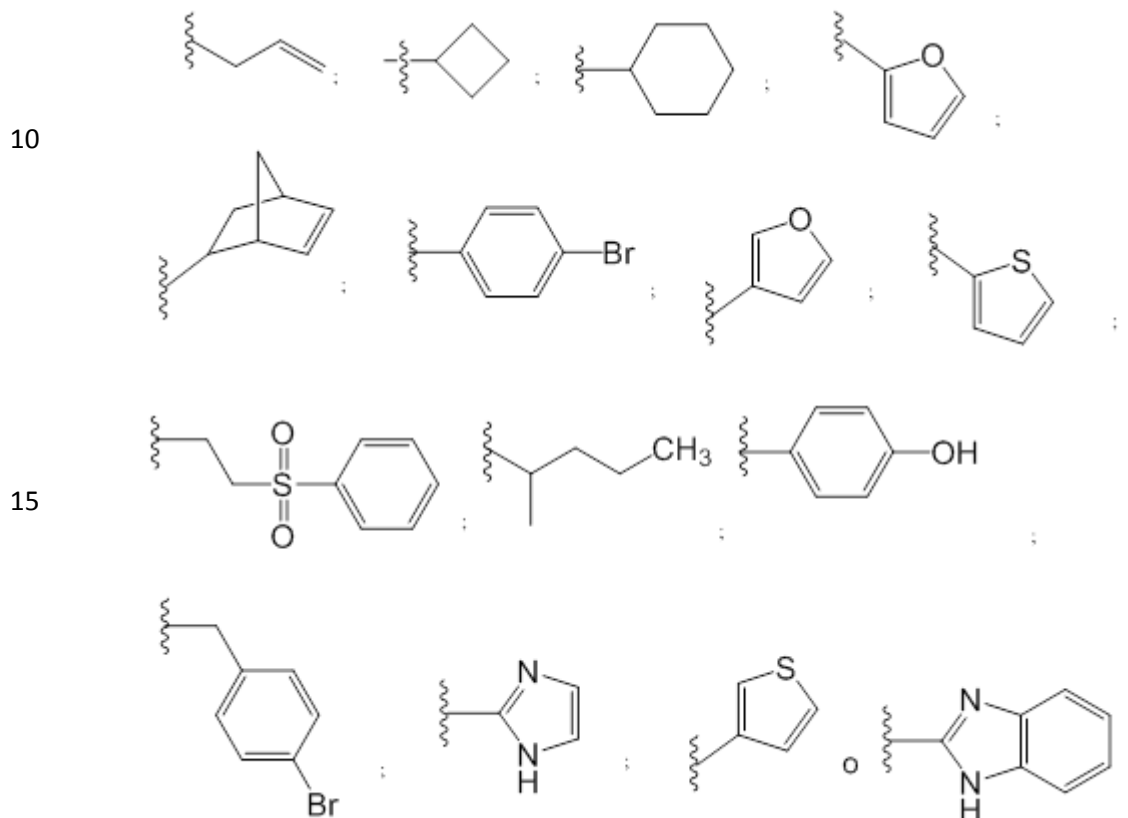
20 donde :

R¹ es alquilo C₇-C₁₁ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄ o C₆₋₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, bencilo sustituido,

heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, ciclodieno C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo O(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, grupos amino, grupos sulfonamida, grupos amida, excepto fenilo.

5

En otra modalidad, la invención por lo tanto proporciona un compuesto de la **Fórmula I**, donde R¹ se selecciona de:



El término "alquilo", como se usa en la presente, hace referencia a restos de hidrocarburo saturado, monovalente o divalente que tienen restos lineales o ramificados o combinaciones de estos y que contienen de 7 a 11 átomos de

carbono. Un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$), del grupo alquilo se puede reemplazar por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C_{3-8} divalente, por un
5 heterociclo divalente, o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquilo se pueden sustituir independientemente por átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos de ácido carboxílico, grupos de éster, grupos de cetona, grupos
10 de ácido fosfónico, grupos de ácido sulfónico, grupos de ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en la presente, se
15 refiere a un grupo monovalente o divalente de 4, y 6 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo se puede sustituir independientemente por átomos de halógeno, grupos alquil C_{1-8}
20 sulfonilo, grupos alquil C_{1-8} sulfóxido, grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo $-\text{OC}_{1-8}$, grupos alquilo $-\text{SC}_{1-8}$, grupos alquilo $-\text{C}_{1-8}$, grupos alquenilo $-\text{C}_{2-6}$, grupos alquinilo $-\text{C}_{2-6}$, grupos de cetona, grupos de

alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos de cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

El término "cicloalquenilo", tal como se usa en la presente,
5 se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 10 átomos de carbono, derivado de un cicloalquilo saturado que tiene al menos un enlace doble. Los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalquenilo pueden ser independientemente sustituidos por
10 átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo -OC₁₋₆, grupos alquilo -SC₁₋₆, grupos alquilo -C₁₋₆, grupos alquenilo -C₂₋₆, grupos alquinilo -C₂₋₆, grupos de cetona, grupos de alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos de
15 cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

El término "ciclodieno", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 5 a 10 átomos de carbono, derivado de un cicloalquilo saturado que tiene
20 dos enlaces dobles. Los grupos ciclodieno pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos ciclodieno pueden ser independientemente sustituidos por átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo -OC₁₋₆, grupos alquilo -SC₁₋₆, grupos alquilo -

C₁₋₆, grupos alquenilo -C₂₋₆, grupos alquinilo - C₂₋₆, grupos de cetona, grupos de alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

- 5 El término "halógeno", tal como se usa en la presente, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor, yodo.

El término "alquenilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente o divalente
10 que tiene 2 a 8 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado que tiene al menos un enlace doble. Un grupo metileno (-CH₂-) del alquenilo se puede reemplazar con oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un
15 cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente, o por un grupo arilo divalente. Alquenilo C₂₋₈ puede estar en la configuración E o Z. Los grupos alquenilo pueden ser sustituidos por grupos alquilo, tal como se define anteriormente o por átomos de halógeno.

20

El término "alquinilo", tal como se usa en la presente, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente o divalente que tiene 2 a 8 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado que tiene al menos un enlace triple. Un grupo

metileno (-CH₂-) del alquinilo se puede reemplazar con oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente, o
5 por un grupo arilo divalente. Los grupos alquinilo pueden ser sustituidos por grupos alquilo, tal como se define anteriormente o por átomos de halógeno.

El término "heterociclo", tal como se usa en la presente, se
10 refiere a un anillo de 3 a 10 miembros que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona de oxígeno, nitrógeno o azufre o combinaciones de al menos dos de estos, interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico. El
15 anillo heterocíclico puede estar interrumpido por un C=O; los heteroátomos S y N pueden estar oxidados. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos de anillos heterocíclicos pueden ser independientemente sustituidos por átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido,
20 grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo -OC₁₋₆, grupos alquilo -SC₁₋₆, grupos alquilo -C₁₋₈, grupos alquenilo -C₂₋₆, grupos alquinilo -C₂₋₆, grupos de cetona, grupos de alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos de cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

El término "arilo" tal como se usa en la presente, se refiere a un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo que contiene 6 a 10 átomos de carbono, mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. El arilo se puede sustituir por átomos de halógeno, grupos alquil C₁₋₆ sulfonilo, grupos alquil C₁₋₆ sulfóxido, grupos sulfonamida, grupos de ácido carboxílico, grupos de carboxilatos (éster) de alquilo C₁₋₆, grupos amida, grupo nitro, grupos ciano, grupos alquilo -OC₁₋₆, grupos alquilo -SC₁₋₆, grupos alquilo -C₁₋₆, grupos alquenilo -C₂₋₆, grupos alquinilo -C₂₋₆, grupos de cetona, aldehídos, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo. Los arilos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

15

El término "hidroxilo", tal como se usa en la presente, representa un grupo de fórmula "-OH".

El término "carbonilo", tal como se usa en la presente, representa un grupo de la fórmula "-C(O)-".

20

El término "cetona" tal como se utiliza en la presente, representa un compuesto orgánico que tiene un grupo carbonilo enlazado a un átomo de carbono tal como -(CO)R^x donde R^x puede

ser alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo tal como se define anteriormente.

El término "amina" tal como se utiliza en la presente,
5 representa un grupo de la fórmula " $\text{-NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ ", donde R^{x} y R^{y} pueden ser iguales o independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo tal como se define anteriormente.

10 El término "carboxilo", tal como se usa en la presente, representa un grupo de fórmula " -C(O)O- ".

El término "sulfonilo", tal como se usa en la presente, representa un grupo de la fórmula " -SO_2^- ".

15

El término "sulfato", tal como se usa en la presente, representa un grupo de la fórmula " $\text{-O-S(O)}_2\text{-O-}$ ".

El término "sulfonato", tal como se usa en la presente,
20 representa un grupo de la fórmula " $\text{-S(O)}_2\text{-O-}$ ".

El término "ácido carboxílico", tal como se usa en la presente, representa un grupo de fórmula " -C(O)OH ".

El término "nitro", tal como se usa en la presente, representa un grupo de la fórmula $-\text{NO}_2$.

El término "ciano", tal como se usa en la presente,
5 representa un grupo de la fórmula $-\text{CN}$.

El término "amida" tal como se utiliza en la presente, representa un grupo de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, donde R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente hidrógeno, alquilo,
10 arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se define anteriormente.

El término "éster" tal como se utiliza en la presente, representa un grupo de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, donde R^x es
15 alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se define anteriormente.

El término "sulfonamida" tal como se utiliza en la presente, representa un grupo de la fórmula $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^x\text{R}^y$, donde R^x y R^y
20 pueden ser iguales o independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se define anteriormente.

El término "sulfóxido", tal como se usa en la presente, representa un grupo de la fórmula -S(O)- .

El término "ácido fosfónico", tal como se usa en la presente,
5 representa un grupo de la fórmula -P(O)(OH)_2 .

El término "ácido fosfórico", tal como se usa en la presente, representa un grupo de la fórmula -OP(O)(OH)_2 .

10 El término "ácido sulfónico", tal como se usa en la presente, representa un grupo de fórmula $\text{-S(O)}_2\text{OH}$.

La fórmula "H", tal como se usa en la presente, representa un átomo de hidrógeno.

15

La fórmula "O", tal como se usa en la presente, representa un átomo de oxígeno.

La fórmula "N", tal como se usa en la presente,
20 representa un átomo de nitrógeno.

La fórmula "S", tal como se usa en la presente, representa un átomo de azufre.

Los compuestos de la invención son:

- (4-bromofenil)acetate de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicololil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-
 5 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo;
 3-(fenilsulfonil)propanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicololil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-
 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-
 10 ciclopenta[a]fenantren-17-ilo;
 2-furoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicololil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-
 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo.

15

Algunos compuestos de Fórmula I y algunos de sus intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa en
 20 correspondencia con las reglas descritas en Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada

de los compuestos identificados anteriormente y presenta efectos toxicológicos no deseados mínimos o no presenta ninguno. Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen formas de sales básicas o ácidas
5 terapéuticamente activas, no tóxicas, que los compuestos de Fórmula I pueden formar.

La forma de la sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I que ocurre en su forma libre como una base se puede
10 obtener mediante el tratamiento de la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético,
15 hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, cítrico, metilsulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, fórmico y
20 similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

La forma de sal de adición de base de un compuesto de Fórmula I que ocurre en su forma ácida se puede obtener al tratar el ácido con una base apropiada tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, 5 hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoníaco y similares, o una base orgánica tal como, por ejemplo, L-Arginina, etanolamina, betaína, benzatina, morfolina y similares. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica 10 Acta - Zürich, 2002, 329-345).

Los compuestos de Fórmula I y sus sales pueden estar en forma de un solvato, lo cual se incluye dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, 15 hidratos, alcoholatos y similares.

Con respecto a la presente invención, cuando se hace referencia a un compuesto o compuestos se pretende abarcar ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y 20 mezclas de estas a menos que se haga referencia específicamente a la forma isomérica en particular.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. A pesar de que no

se indica de forma explícita en la fórmula anterior, se pretende que tales formas estén incluidas en el alcance de la presente invención.

5 Los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar una variedad de afecciones oculares que incluyen, de modo no taxativo, presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, varias formas de edema macular,
10 inflamación post quirúrgica, condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas (MGD), queratitis punteada
15 superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia o combinaciones de estos.

20 En aun otra modalidad de la invención, se proporcionan métodos para tratar trastornos asociados con la modulación de los receptores glucocorticoides (GR) y/o los receptores mineralocorticoides (MR). Tales métodos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto que

lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o cualquier combinación de estos o sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas farmacéuticamente aceptables e isómeros, enantiómeros y
5 diastereómeros individuales de estos.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable. Los
10 compuestos descritos en la presente se pueden administrar en dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Dichas dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Generalmente, dichas dosis estarán en el rango de alrededor de 1 mg/día a
15 alrededor de 1000 mg/día; más preferentemente en el rango de alrededor de 10 mg/día a alrededor de 500 mg/día. En otra modalidad de ejemplo, el compuesto o compuestos pueden estar presentes en una composición o formulación en un rango de alrededor de 0,5 mg/kg/día a alrededor de 100 mg/kg/día o
20 alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 100 mg/kg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto a administrarse en cualquier caso dado será determinada por un médico tomando en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la edad y el peso del paciente, la condición física general del

paciente, la gravedad de la afección ocular y la vía de administración. En algunas instancias, la dosificación se evalúa caso por caso.

- 5 En otra modalidad de ejemplo, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto en un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, una micela, un
- 10 liposoma y similares, donde la composición resultante contiene uno o más compuestos descritos en la presente, como un ingrediente activo, mezclado con un portador o excipiente orgánico o no orgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Uno o más compuestos de la invención se pueden
- 15 combinar, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales, para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que se pueden usar incluyen glucosa, lactosa, goma acacia,
- 20 gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de papa, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros portadores adecuados para usarse en la fabricación de preparaciones en forma sólida, semisólida o

líquida. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos descritos en la presente están incluidos en las composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para
5 producir el efecto deseado sobre el proceso o enfermedad.

En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar de forma oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y
10 similares. Sin embargo, otras rutas pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece náuseas. Dichas otras rutas pueden incluir, sin excepción, vías de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa y
15 intrarrectal. Además, las formulaciones se pueden diseñar para que retrasen la liberación del compuesto activo en un período de tiempo dado o para que controlen de forma cuidadosa la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

20

Las composiciones farmacéuticas en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, se administran como comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas,

o jarabes o elíxires. Las composiciones deseadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o
5 más agentes que se seleccionan del grupo que consiste en un agente endulzante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y
10 sabrosas. Los comprimidos que contienen compuestos descritos en la presente mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también se pueden fabricar mediante métodos conocidos.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una
20 solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los aceites estériles y fijos se emplean convencionalmente como un solvente o un medio de suspensión. A estos efectos, se puede emplear

cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluso ácido oleico), aceites vegetales de origen natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Pueden incorporarse soluciones amortiguadoras, conservantes, antioxidantes y similares según se requiera.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, los cuales son sólidos a temperaturas comunes pero líquidos y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad real del compuesto a administrarse en cualquier caso dado será determinada por un médico tomando en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la gravedad de la afección, la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa de la afección y la vía de administración.

En la presente se describen compuestos capaces de modular los receptores glucocorticoides (GR) y/o los receptores mineralocorticoides (MR). Los compuestos descritos pueden tener una activación de GR y/o una potencia de unión mayor en comparación con un compuesto tal como cortisol. De este modo, los compuestos pueden tratar de forma eficiente las indicaciones oculares. Los compuestos pueden además ser metabolizados por enzimas esterasas dentro del ojo para formar el cortisol agonista natural, reduciendo de este modo el riesgo de hipertensión ocular. El cortisol que permanece dentro del ojo y del cuerpo se metaboliza adicionalmente para inactivar compuestos a través de deshidroxilasas de origen natural y otras enzimas lo que vuelve seguro a este enfoque terapéutico.

15

En los pacientes, el cortisol (hidrocortisona) agonista GC endógeno de origen natural tiene un efecto mínimo sobre la presión intraocular cuando se aplica de forma local a través de gotas oculares en comparación con GC sintéticos tales como dexametasona, prednisolona y fluorometolona (Cantrill et ál., 1975). Algo que respalda de forma adicional la seguridad superior general del cortisol como un terapéutico es el hecho de que varias formulaciones de hidrocortisona tópica se

20

venden actualmente sin receta directamente a los consumidores.

Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se
5 descubrió sorprendentemente que los compuestos descritos en la presente pueden tener más modulación del receptor glucocorticoide que el cortisol a causa de la modificación de la posición 17 de la molécula de cortisol.

10 Tal como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto que lo necesita, que es buscada por un investigador, veterinario, doctor u otro médico clínico. En
15 algunas modalidades, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1)
20 diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón de papa o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes, tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o

acacia y (4) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionan así una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material de acción retardada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

10

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura donde los compuestos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

15 También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda donde los compuestos se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

20 Los compuestos descritos en la presente también se pueden administrar como una formulación o composición oftalmológicamente aceptable. Un líquido que es oftalmológicamente aceptable se formula de modo que se pueda administrar de forma tópica al ojo. La comodidad se debería

maximizar lo más posible, si bien a veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad) pueden requerir una comodidad que no llega a ser óptima. En el caso de que no se pueda maximizar la comodidad, el líquido debería formularse de modo que el líquido sea tolerable para el paciente para su uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftalmológicamente aceptable debería o ser embalado para un uso único, o contener un conservante para prevenir la contaminación por usos múltiples.

10

Para la aplicación oftalmológica, las soluciones o medicamentos se preparan usualmente utilizando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftalmológicas preferentemente deberían mantenerse a un pH confortable con un sistema amortiguador apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales y farmacéuticamente aceptables.

20 Los conservantes que se pueden usar en las composiciones oftálmicas descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, se

pueden usar varios vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas descritas en la presente. Estos vehículos incluyen, de modo no taxativo, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Se pueden agregar reguladores de tonicidad según sea conveniente o necesario. Estos incluyen, de modo no taxativo, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro regulador de tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

Se pueden usar varios amortiguadores y medios para ajustar el pH, siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de citrato y amortiguadores de borato. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones, según sea necesario.

20

En una modalidad de ejemplo, una composición oftálmica como se describe en la presente puede tener ingredientes usados en las cantidades siguientes indicadas en la **Tabla 1**.

Tabla 1

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
5	ingrediente activo	alrededor de 0,001-5
	conservante	0-0,10
	vehículo	0-40
	regulador de la tonicidad	1-10
	amortiguador	0,01-10
10	regulador del pH	c.s. pH 4,5-7,5
	antioxidante	según sea necesario
	tensioactivo detallado	según sea necesario
	agua purificada	según sea necesario para llegar al 100 %

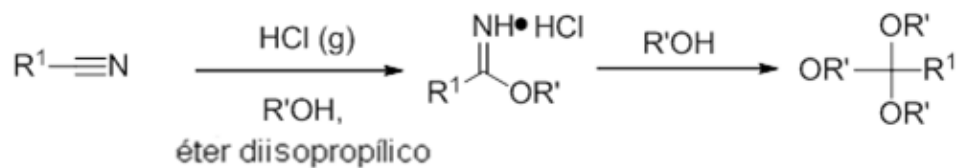
En otras modalidades, el líquido oftálmicamente aceptable se puede formular para inyección intraocular. Los compuestos descritos en la presente se pueden formular como un líquido, pasta en gel o similar para inyección intraocular. Además, los compuestos se pueden formular en implantes intraoculares de liberación sostenida o controlada que comprenden polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, combinaciones de estos y similares.

Algunas composiciones de ejemplo pueden incluir una combinación de dos o más compuestos tal como se describen en

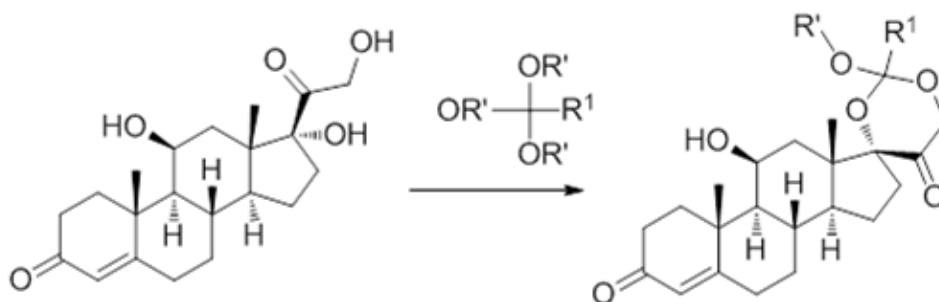
la presente. Se pueden formular diferentes relaciones de compuestos en función de una afección ocular o conjunto de afecciones particular que se está tratando.

Debido a que los sujetos individuales pueden presentar una
5 amplia variedad en la gravedad de los síntomas y cada composición tiene sus características terapéuticas únicas, el modo exacto de administración y dosificación empleado para cada sujeto se deja a criterio del médico.

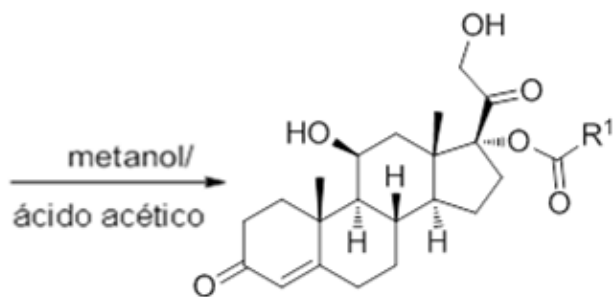
10 La presente invención se refiere también a procesos para preparar los compuestos de Fórmula I. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales como lo entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética. El
15 esquema sintético que se expone a continuación ilustra cómo se pueden elaborar los compuestos de acuerdo con la invención.



5



10



15

Fórmula I

R' es alquilo C₁-C₄, o similar, preferentemente CH₃

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20

Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplos y explicaciones y no restringen la invención reivindicada. Tal como se usa en la presente, el uso del

singular incluye el plural a menos que se establezca específicamente lo contrario.

Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que
5 algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno
o más centros asimétricos, de forma tal que los compuestos
puedan existir en forma tanto enantiomérica como
diastereomérica. A menos que se informe específicamente lo
contrario, el alcance de la presente invención incluye todas
10 las mezclas de enantiómeros, diastereómeros y racémicas.
Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales
con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y tales sales
farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en
la presente también están dentro del alcance de la invención.

15

La presente invención incluye todos los compuestos
enriquecidos isotópicamente, farmacéuticamente aceptables.
Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más
átomos isotópicos enriquecidos o diferentes a la relación
20 natural tal como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H)
o el uso de material enriquecido con ^{13}C en lugar de ^{12}C y
similares. Se pueden emplear sustituciones similares para N,
O y S. El uso de isótopos puede ayudar en aspectos analíticos
así como terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de

deuterio puede aumentar la semivida in vivo al alterar el metabolismo (tasa) de los compuestos de la invención. Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos isotópicamente enriquecidos.

Los siguientes ejemplos son a modo ilustrativo solamente y no se pretende, ni se deberían interpretar como que limitar la invención de forma alguna. Los expertos en la técnica comprenderán que las variaciones y modificaciones de los siguientes ejemplos se pueden realizar sin exceder el espíritu o alcance de la invención.

Como será evidente para los expertos en la técnica, se pueden obtener formas isoméricas individuales mediante la separación de mezclas de los mismos en forma convencional. Por ejemplo, en el caso de isómeros diastereoisoméricos, se puede emplear separación cromatográfica.

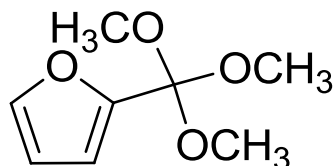
Los nombres de los compuestos se generaron con ACD versión 12.0; y los nombres de los intermedios y los reactivos usados en los ejemplos se generaron con software tal como Chem Bio Draw Ultra versión 12.0 o Auto Nom 2000 de MDL ISIS Draw 2.5 SP1.

En general, la caracterización de los compuestos se realiza de acuerdo con los siguientes métodos:

- 5 Los espectros NMR se registran en Varian 300 y/o 600 MHz y se obtienen a temperatura ambiente. Los cambios químicos se dan en ppm con referencia al TMS interno o a la señal del solvente.
- 10 Todos los reactivos, solventes, catalizadores para los cuales no se describe la síntesis se compran de vendedores químicos tales como Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, AK Scientific, AmFine Com, Carbocore, Maybridge, 15 Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; sin embargo, algunos intermedios conocidos se prepararon de acuerdo con procedimientos publicados.
- 20 Normalmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía en columna (columna automática) en un Teledyne-ISCO CombiFlash con una columna de sílice, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1**Intermedio 1****2-(Trimetoximetil) furano**

5

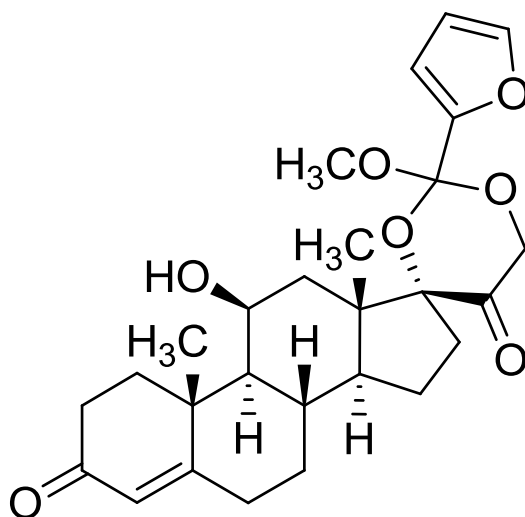


Se preparó una solución anhidra de HCl en metanol agregándole
10 lentamente cloruro de acetilo (10,5 mL) a metanol (20 mL) a
temperatura ambiente. La solución se agitó 2 h. Luego de
enfriar en un baño de hielo con nitrógeno, se agregó 2-
furonitrilo (12 mL, 137 mM) mediante jeringa. La reacción se
agitó en una atmósfera seca a 0 °C durante la noche. Luego de
15 calentar hasta temperatura ambiente el intermedio se
precipitó mediante la adición de éter seco (50 mL). Se filtró
en un embudo de vidrio sinterizado seco en una caja seca y se
lavó con éter seco. Luego de la evaporación del éter sólido
se trató con metanol seco y se agitó a 50 °C durante 70 h. La
20 mezcla se trató con éter seco (60 mL) y se retiró cloruro de
amonio por filtración a través de un embudo de vidrio
sinterizado seco. La concentración del filtrado proporcionó
el compuesto del título (6 g) como un aceite incoloro.

Ejemplo 2

Intermedio 2

rel-(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-2'-(2-furil)-11-hidroxi-2'-
metoxi-10,13-dimetil-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-
dodecahidro-5'H-espiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-
[1,3]dioxano]-3,5'(2H)-diona



Una solución de cortisol (10,4 g, aproximadamente 28 mM),
 secada por evaporación a partir de etanol-butanol) en
 tetrahidrofurano seco (40 mL) se trató con el **Intermedio 1**
 bruto (5,4 g, 32 mM) y 0,5 mL de una solución de ácido p-
 toluenosulfónico anhidro en tolueno (aproximadamente 0,7 M).
 La reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 h. Se
 agregó THF seco adicional (100 mL) y solución de p-TSA
 anhidra (2 mL), y la reacción se agitó por 48 h. La reacción
 se concentró parcialmente y se agitó una noche más. La

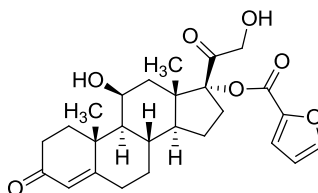
reacción se dividió entre acetato de etilo y fosfato de sodio
 dibásico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se
 secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante
 cromatografía (gel de sílice, 30-70 acetato de etilo-
 5 diclorometano) y proporcionó el **Intermedio 2** (0,9 g).

Ejemplo 3

Compuesto 1

10 2-furoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicolol-11-
hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-
2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-
ciclopenta[a]fenantren-17-ilo

15



El **Intermedio 1** se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se
 enfrió en un baño de agua helada/salada en una atmósfera
 20 inerte. La solución se trató con 0,37 mL de una solución de
 ácido sulfúrico acuosa 1M. La reacción se agitó fría durante
 2 h. La reacción se procesó con solución de fosfato de sodio
 dibásica con acetato de etilo. La solución de acetato de
 etilo se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto

se purificó mediante cromatografía (gel de sílice 60, 50-50 acetato de etilo-diclorometano) y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de diclorometano - hexano para proporcionar el **Compuesto 1** (1,9 g, 82 %).

5

NMR (CDCl₃, TMS): δ 1,00 (s, 3H), 1,13 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 2,54-1,74 (m's, 13H), 2,90 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,61 (m, 1H).

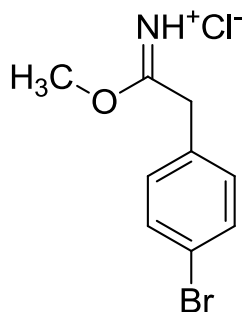
10

Ejemplo 4

Intermedio 3

Clorhidrato de 2-(4bromofenil)acetimidato de metilo

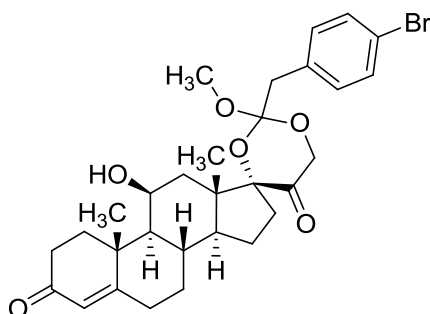
15



20 De manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1**, 2-(4-bromofenil) acetonitrilo se convierte en el **Intermedio 3**. El residuo que se obtuvo no se trató con metanol pero se aisló para dar el **Intermedio 3**.

Ejemplo 5**Intermedio 4**

rel-(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-2'-(4-bromobencil)-11-
hidroxi-2'-metoxi-10,13-dimetil-
1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidro-5'H-
espiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxano]-3,5'(2H)-
diona

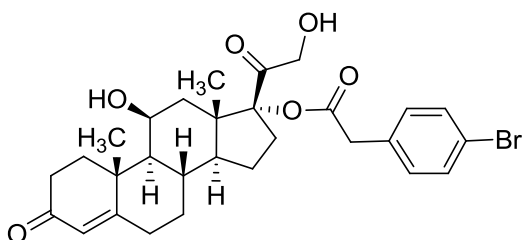


De manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2**, cortisol y
 el **Intermedio 3** se convirtieron en el **Intermedio 4**. La
 purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de
 sílice (acetato de etilo al 20 % en elución de CH₂Cl₂)
 proporcionó 24,8 mg de **Intermedio 4**: ICMS-ESI (m/z):
 calculado para, C₃₀H₃₇BrO₆, 572, 574, ; [M+H]⁺ encontrado 573,
 575.

Ejemplo 6**Compuesto 2**

(4-bromofenil)acetato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-
glicolol-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-
2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-
ciclopenta[a]fenantren-17-ilo

5



10 De manera similar a la descrita en el **Ejemplo 3**, el **Intermedio 4** se convirtió en el **Compuesto 2**. La purificación de la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20 %, cloruro de metileno) proporcionó los 57,7 mg del **Compuesto 2**. ICMS-ESI (m/z):

15 calculado para, $C_{29}H_{35}BrO_6$, 558, 560; $[M+H]^+$ encontrado 559, 561.

Ejemplo 7

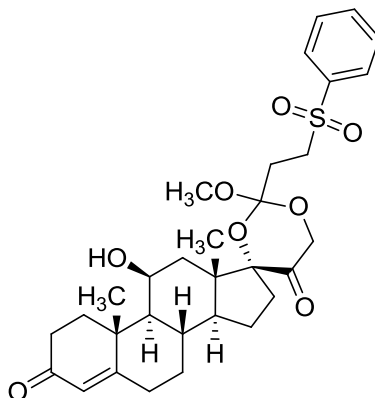
20

Intermedio 5

rel-(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-2'-etoxi-11-hidroxi-10,13-
dimetil-2'-[2-(fenilsulfonil)etil]-
1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidro-5'H-

**espiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxane]-3,5' (2H)-
diona**

5



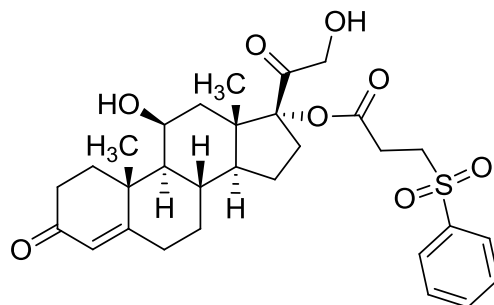
10 De manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2**, cortisol y
((3,3,3-trimetoxipropil)sulfonil)benceno se convirtieron en
el **Intermedio 5**. La purificación de la mezcla de reacción
bruta mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de
etilo al 20 %, cloruro de metileno) proporcionó los 13,1 mg
15 del **Intermedio 5**. ICMS-ESI (m/z): calculado para, $C_{32}H_{42}O_8S$,
586; $[M+H]^+$ encontrado 587.

Ejemplo 8

20

Compuesto 3

**3-(fenilsulfonil)propanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-
17-glicolol-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-
2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-
ciclopenta[a]fenantren-17-ilo**



5

De manera similar al experimento descrito en el **Ejemplo 3**, el **Intermedio 5** se convirtió en el compuesto del título. La purificación de la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20 %, 10 cloruro de metileno) proporcionó los 96,9 mg del **Compuesto 3**. ICMS-ESI (m/z): calculado para $C_{30}H_{38}O_6S$, 558; $[M+H]^+$ encontrado 559.

15 **Ejemplo 9**

Potencias de Transactivación de Receptor de Glucocorticoides para derivados de 17-éster y Cortisol

20 La potencia de activación del receptor de glucocorticoides (GR) se evaluó usando una línea celular HeLa que contiene el indicador MMTV-bla (MMTV-bla HeLa CELLSENSOR®, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Esta línea celular se transfectó de forma estable con una construcción de expresión que contiene

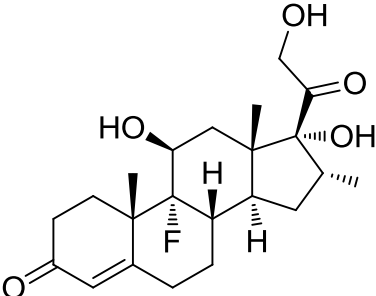
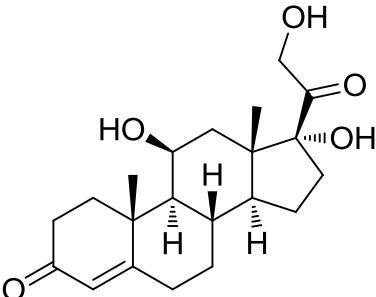
ADNc de β -lactamasa con el control del elemento de respuesta de MMTV identificado previamente como un elemento de respuesta del receptor de glucocorticoides. Los resultados de un experimento realizado en duplicado para los compuestos y el compuesto de control, dexametasona, se resumen en la Tabla 2. Todos los ensayos se realizaron como respuestas a la dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítmica comenzando con una concentración de compuesto máxima de 100 nM. Los compuestos se incubaron durante 5 horas. La activación de GR endógeno conduce a la expresión de la β -lactamasa indicadora que se detecta por la conversión de un sustrato FRET en un formato de ensayo proporcional. Este ensayo funcional permite la medición del agonismo del receptor mediante compuestos y se puede usar para determinar la potencia y selectividad del compuesto. La reproducibilidad del ensayo se determinó mediante el cálculo de los valores Z' para no tratado versus estimulación máxima. El valor Z' fue mayor que 0,6, lo que indica buena reproducibilidad del formato de ensayo.

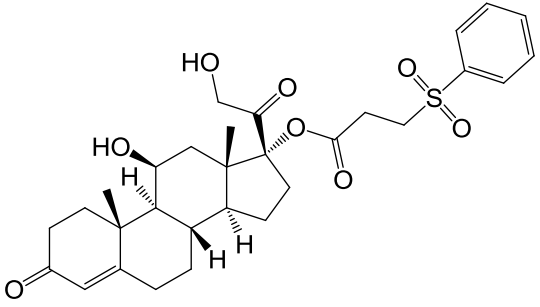
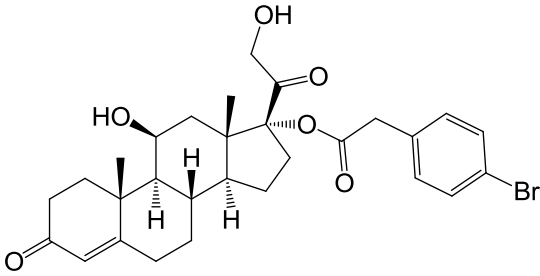
20

Varios compuestos mostraron estimulación dependiente de la dosis de la vía de señalización de GR (Tabla 2). Dos compuestos, 17-ciclopentanoato de cortisol y 17-benzoato de

cortisol, mostraron potencia alrededor de 30 veces mayor en comparación con la molécula original cortisol.

Tabla 2: *Potencia del receptor de glucocorticoides.* Se muestran los valores de EC_{50} (nM) y Z' para el compuesto de control, dexametasona, y los compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

10	Compuesto	EC₅₀ (nM) GR	% de activación a 100 nM	Z'
15	Dexametasona 	1,05	Compuesto de control	0,87
20	Cortisol 	41,6	43	0,87

5	Compuesto 3 	>100	17	0,87
10 15	Compuesto 2 	-	0	0,87

Ejemplo 10

Potencias de Transactivación de Receptor de Mineralocorticoides para derivados de 17-éster y cortisol

20

La potencia de activación del receptor de mineralocorticoides (MR) se evaluó usando una línea celular HEK 293T que contiene el indicador UAS-bla (UAS-bla HEK 293T CELLSSENSOR®). Esta

25 línea celular se cotransfectó de forma estable con una

construcción de expresión que contiene ADNc de β -lactamasa con el control de la secuencia de activación anterior (UAS, por sus siglas en inglés) de GAL4 y otra construcción de expresión que codifica la proteína de fusión GAL4(DBD)-MR(LBD). Los resultados para un experimento realizado en duplicado para los compuestos novedosos y el compuesto de control, aldosterona, en modo agonista se resumen en la **Tabla 2**. Todos los ensayos se realizaron como respuestas a la dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítmica comenzando con una concentración de compuesto máxima de 100 nM. Los compuestos se incubaron durante 16 horas. La activación de la proteína de fusión GAL4(DBD)-MR(LBD) conduce a la expresión de la β -lactamasa indicadora que se detecta por la conversión de un sustrato FRET en un formato de ensayo proporcional. Este ensayo funcional permite la medición del agonismo del receptor mediante compuestos y se puede usar para determinar la potencia y selectividad del compuesto. La reproducibilidad del ensayo se determinó mediante el cálculo de los valores Z' para no tratado versus estimulación máxima. El valor Z' fue mayor que 0,6, lo que indica buena reproducibilidad del formato de ensayo. Varios compuestos mostraron estimulación dependiente de la dosis de la vía de señalización de MR (Tabla 3).

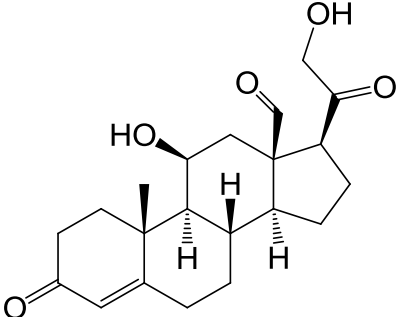
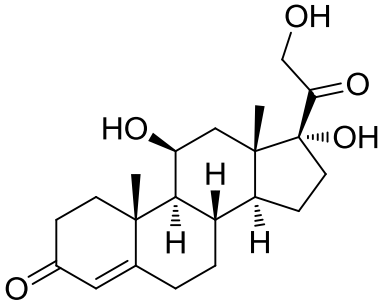
Tabla 2. *Potencia del receptor de mineralocorticoides.* Se muestran los valores de EC_{50} (nM) y Z' para el compuesto de control, aldosterona, y los compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

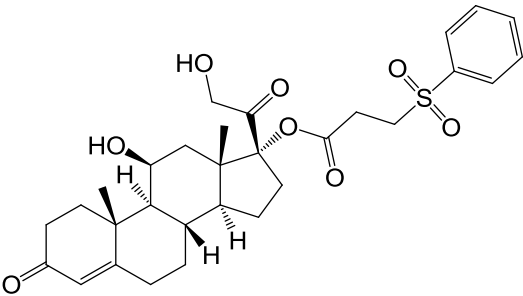
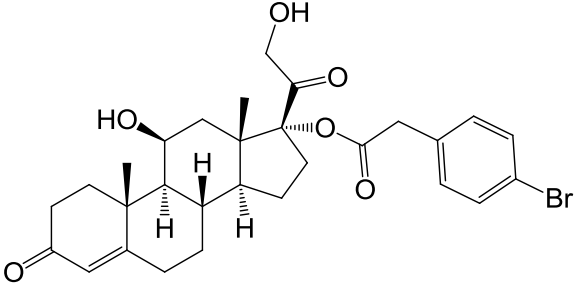
5

10

15

20

Compuesto	EC_{50} (nM) GR	% de activación a 100 nM	Z'
Aldosterona 	0,47	Compuesto de control	0,77
Cortisol 	2,90	75	0,77

5	Compuesto 3 	3,48	79	0,77
10	Compuesto 2 	5,53	77	0,77
15				

Ejemplo 11

Tratamiento de presión intraocular elevada

20 Un hombre de 58 años visita a su oftalmólogo para un chequeo de rutina. El médico descubre que el paciente exhibe una presión intraocular elevada y está en riesgo de presentar complicaciones futuras. Se le instruye al paciente que se

aplique una formulación líquida tópica que contiene uno de los compuestos de la Tabla 1 una vez al día en cada ojo.

El paciente vuelve para una visita de control tres meses más tarde. Tras medir la presión intraocular, se observa que el
5 paciente ahora exhibe una presión intraocular reducida.

Ejemplo 12

Tratamiento de irritación ocular

10 Un hombre de 38 años visita a su oftalmólogo quejándose de una irritación en el ojo derecho. El médico descubre que el ojo derecho del paciente está inflamado y rojo. Se le instruye al paciente que se aplique una formulación líquida tópica que contiene uno de los compuestos de la Tabla 1 dos
15 veces al día en el ojo derecho.

El paciente vuelve para una visita de control una semana más tarde. Tras inspeccionar el ojo derecho, se observa que el ojo del paciente ya no está rojo y el paciente indica que la
20 irritación ha desaparecido.

Salvo que se indique lo contrario, se debe comprender que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como peso molecular, condiciones de reacción y

otras utilizadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se encuentran modificadas en todos los casos por el término "alrededor de". Por lo tanto, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos que se indican

5 en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener con la presente invención. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al

10 alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo normales. Sin perjuicio de que los intervalos y los parámetros numéricos que indican el amplio alcance de la

15 invención sean aproximaciones, los valores numéricos que se indican en los ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. No obstante, todo valor numérico contiene inherentemente algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar que se encuentra en

20 sus mediciones de análisis respectivas.

Los términos "un", "una", "el" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes

reivindicaciones) se deben interpretar como abarcativos del singular y el plural, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. La mención de intervalos de valores en la presente pretende

5 meramente servir como un método taquigráfico para referirse de forma individual a cada valor separado que se encuentra en el intervalo. Salvo que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara de forma individual en la

10 presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones de ejemplo (por ejemplo, "como")

15 en la presente pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación al alcance de la invención reivindicada. No se debe interpretar ninguna expresión de la memoria descriptiva como una indicación de algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

20

Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos de la invención descritos en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Se puede hacer referencia a y reivindicar cada miembro del grupo de forma individual o en cualquier

combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo se puede incluir o eliminar de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurra
5 una de tales inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo según se modificó y, por consiguiente, cumple con la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

10

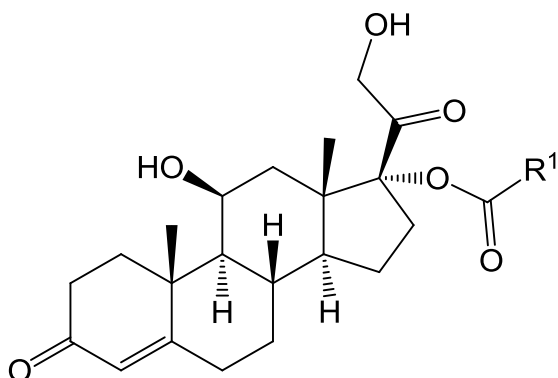
Algunas modalidades de la presente invención se describen en la presente, incluyendo la mejor forma conocida por los inventores para realizar la invención. Por supuesto, variaciones de estas modalidades descritas serán evidentes
15 para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción que antecede. Los inventores esperan que los expertos utilicen tales variaciones según sea apropiado y pretenden que la invención se practique de una forma diferente a la que se describe específicamente en la
20 presente. Por lo tanto, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes de la materia mencionados en las reivindicaciones adjuntas a la presente según lo permita la ley. Adicionalmente, toda combinación de los elementos antedichos en todas las variaciones posibles de

estos se encuentra incluida en la invención, salvo que se indique lo contrario en la presente o que lo contradiga claramente el contexto.

- 5 Por último, se debe comprender que las modalidades de la invención descritas en la presente ilustran los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden utilizar se encuentran dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, a modo de ejemplo, pero de forma no taxativa,
- 10 se pueden utilizar configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas que obran en la presente. Por lo tanto, la presente invención no se limita a las mismas precisamente como se muestra y describe.

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I, sus enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



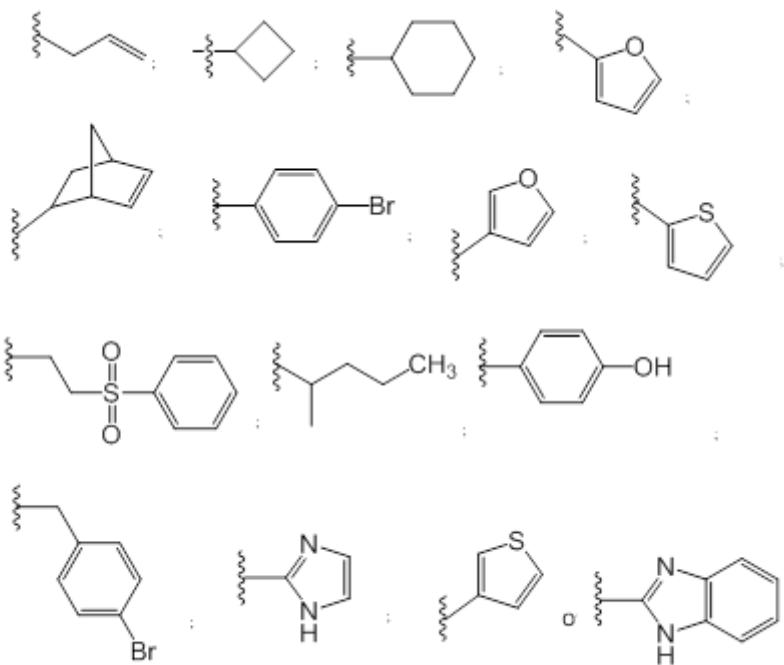
Fórmula I

donde:

- 15 R¹ es alquilo C₇-C₁₁ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄ o C₆₋₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, bencilo sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, ciclodieno C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo O(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, grupos amino, grupos sulfonamida, grupos amida, excepto fenilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es

5



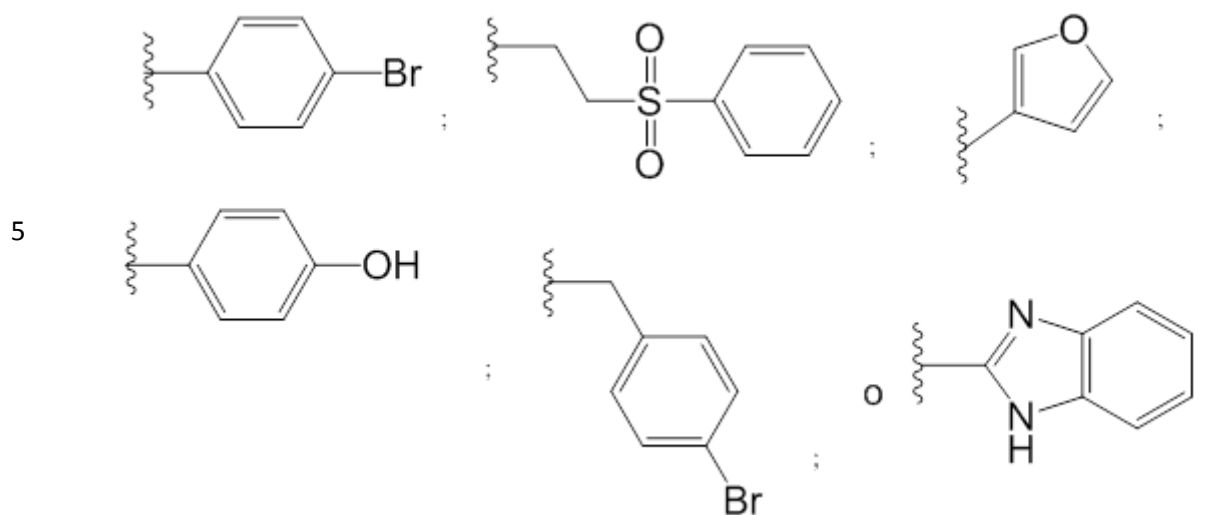
10

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 es arilo sustituido.

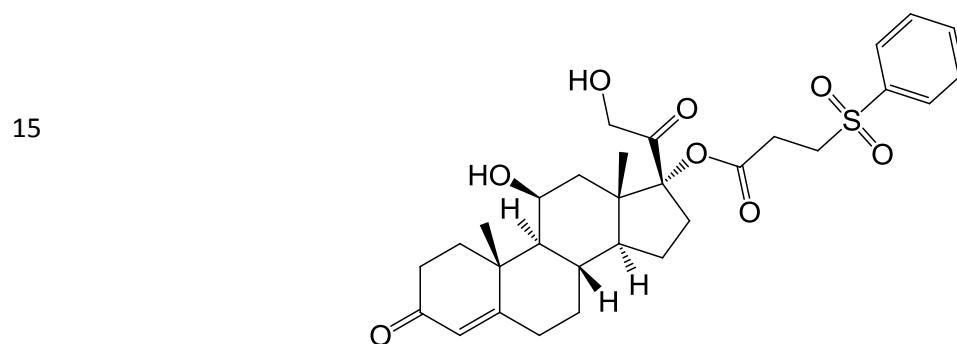
15

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es

20

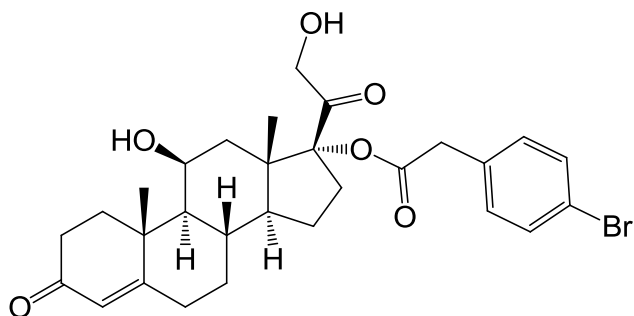


5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



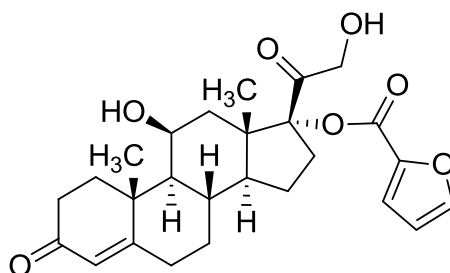
20 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura

5



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura

10



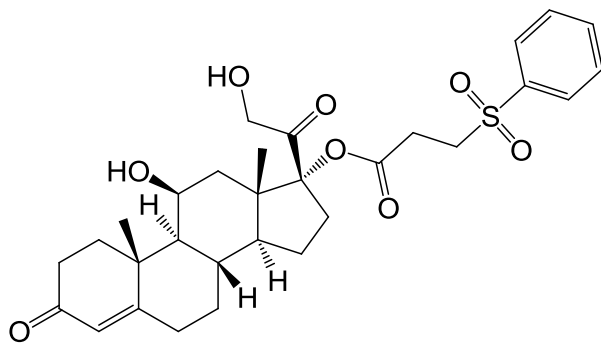
8. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyentes o portador farmacéuticamente aceptables.

20

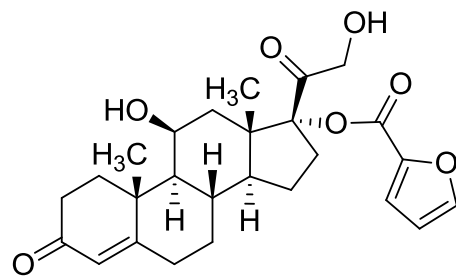
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, donde el compuesto se selecciona de:

57

5

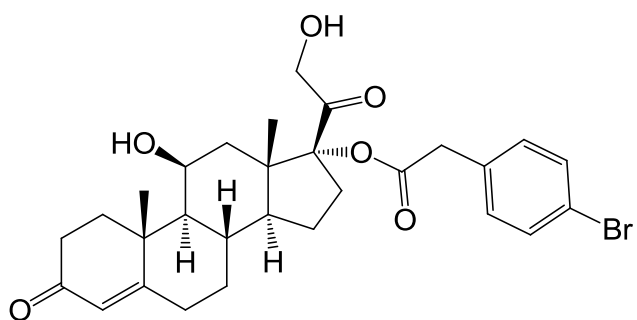


,



y

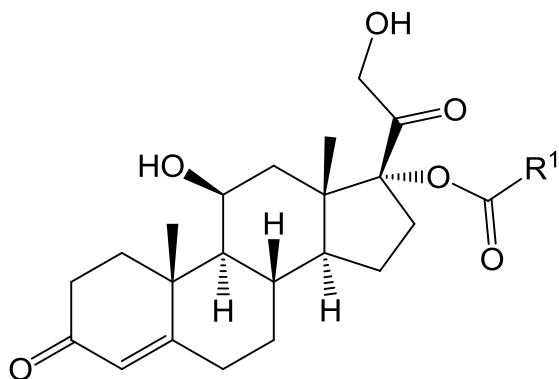
10



.

10. Un método para tratar un trastorno asociado con la
 15 modulación del receptor de glucocorticoides, que comprende
 administrar a un paciente que lo necesita una composición
 farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente
 eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I

20

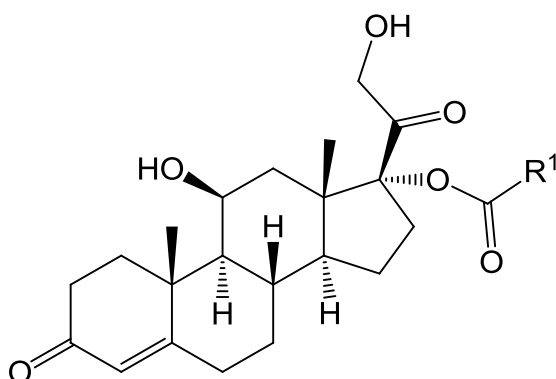


Fórmula I

donde:

R¹ es alquilo C₇-C₁₁ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄ o C₆₋₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, bencilo sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, ciclodieno C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo O(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, grupos amino, grupos sulfonamida, grupos amida, excepto fenilo.

11. Un método para tratar un trastorno asociado con la modulación del receptor de mineralocorticoides, que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I

**Fórmula I**

donde:

R¹ es alquilo C₇-C₁₁ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄ o C₆₋₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, bencilo sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, ciclodieno C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo O(C₃-C₆) opcionalmente sustituido, grupos amino, grupos sulfonamida, grupos amida, excepto fenilo.

10

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10 donde la afección ocular se selecciona del grupo que consiste en presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, varias formas de edema macular, inflamación post quirúrgica, condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas, queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia o combinaciones de estos.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 10 donde la afección ocular se selecciona de:

ojo seco, blefaritis, rosácea ocular, disfunción de las
5 glándulas meibomianas, uveítis y degeneración macular.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 11 donde la afección ocular se selecciona del grupo que consiste en presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de
10 vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, varias formas de edema macular, inflamación post quirúrgica, condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis,
15 desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas, queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños,
20 alergia o combinaciones de estos.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 11 donde la afección ocular se selecciona de:

ojo seco, blefaritis, rosácea ocular, disfunción de las glándulas meibomianas, uveítis y degeneración macular.

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de 4-pregnen-11-17-21-triol-3,20-diona novedosos, procesos para
5 prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides o mineralocorticoides. La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar
10 trastornos asociados con la modulación del receptor de glucocorticoides o mineralocorticoides.

PCT

ENE, Doina
Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 September 2013 (02.09.2013)	
Applicant's or agent's file reference 19015PCTAP	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2012/064293	International filing date (day/month/year) 09 November 2012 (09.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
		☐ the common representative
Name and Address MALONE, Thomas C. 49 Trailwood Irvine, California 92620 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address		

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address MALONE, Thomas C. 49 Trailwood Irvine, California 92620 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 has been recorded as inventor only for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:		☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the receiving Office	☒	the designated Offices concerned
☐	the International Searching Authority	☐	the elected Offices concerned
☐	the Authority(ies) specified for supplementary search	☐	other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Parianou Christina e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
--	---

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ENE, Doina
Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 02 September 2013 (02.09.2013)	
Applicant's or agent's file reference 19015PCTAP	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2012/064293	International filing date (<i>day/month/year</i>) 09 November 2012 (09.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
NEHME, Alissar
27941 Narciso
Mission Viejo, California 92692
United States of America

State of Nationality	State of Residence
US	US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
NEHME, Alissar
27941 Narciso
Mission Viejo, California 92692
United States of America

State of Nationality	State of Residence
----------------------	--------------------

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 1 has been recorded as inventor only for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the designated Offices concerned
☐	the elected Offices concerned
☐	other:

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

Authorized officer

Parianou Christina

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

Facsimile No. +41 22 338 70 90

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

ENE, Doina
Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 September 2013 (02.09.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 19015PCTAP	
International application No. PCT/US2012/064293	International filing date (day/month/year) 09 November 2012 (09.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address EDELMAN, Jeffrey L. 14 Heron Irvine, California 92604 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address EDELMAN, Jeffrey L. 14 Heron Irvine, California 92604 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 has been recorded as inventor only.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Parianou Christina e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
Facsimile No. +41 22 338 70 90	

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

ENE, Doina
Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 September 2013 (02.09.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 19015PCTAP	
International application No. PCT/US2012/064293	International filing date (day/month/year) 09 November 2012 (09.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ALLERGAN, INC. 2525 Dupont Drive Irvine, California 92612 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 714-246-3217	
	Facsimile No. 714-246-4249	
	E-mail address patents_ip@allergan.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ALLERGAN, INC. 2525 Dupont Drive Irvine, California 92612 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 714-246-3217	
	Facsimile No. 714-246-4249	
	E-mail address patents_ip@allergan.com	
☒ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 has been recorded as applicant for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Parianou Christina e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
Facsimile No. +41 22 338 70 90	

ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, Jeffrey L. Edelman; Alissar Nehme and Thomas C. Malone (hereinafter referred to as ASSIGNOR), have invented and own a certain invention entitled DERIVATIVES OF 4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONE DERIVATIVES for which an application for Letters Patent of the United States has been executed on even date herewith.

WHEREAS, Allergan, Inc., a Delaware corporation, having its principal place of business at 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, USA (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under Letters Patent or similar legal protection to be obtained therefor in the United States and any corresponding foreign applications filed or to be filed in any and all foreign countries.

WHEREAS, The Assignors wishes to enter this Assignment to confirm that all rights in the PCT Patent Application and US Patent Applications as described above were vested in the Assignee, on or prior to the filing date of the PCT Patent Application on 10 December 2009 (hereinafter referred to as "International Filing Date").

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN, be it known that in consideration of the payment by ASSIGNEE TO ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged by the Assignors, the ASSIGNORS hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE all rights, title and interest in and to the PCT Patent Application and the inventions disclosed in the PCT Patent Application on or before the International Filing Date which were vested in the Assignee in respect of the United States and its territorial possessions and in all foreign countries to all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention by said application or any continuation, divisional, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

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

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and said Letters Patent and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalent thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

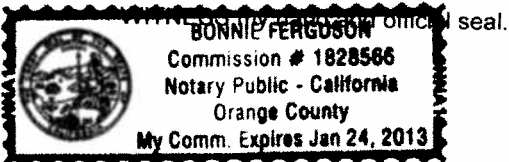
IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 16th day of November, 2011

Jeffrey L. Edelman
Jeffrey L. Edelman

State of CALIFORNIA)
) ss:
County of ORANGE)

On November 16, 2011 before me, Bonnie Ferguson, Notary Public, personally appeared Jeffrey L. Edelman, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.



Bonnie Ferguson
Notary Public

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 16 day of November, 2011

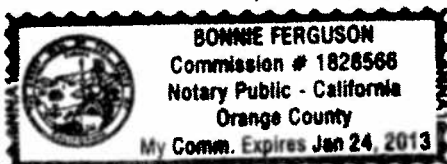
Alissar Nehme
Alissar Nehme

State of CALIFORNIA)
) ss:
County of ORANGE)

On November 16, 2011 before me, Bonnie Ferguson, Notary Public, personally appeared Alissar Nehme, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.



Bonnie Ferguson
Notary Public

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 16 day of November, 2011

Thomas C. Malone
Thomas C. Malone

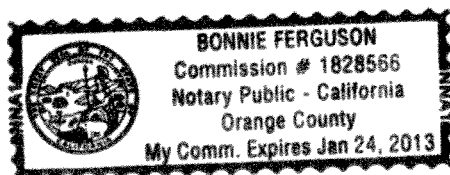
State of CALIFORNIA)
) ss:
County of ORANGE)

On November 16, 2011 before me, Bonnie Ferguson, Notary Public, personally appeared **Thomas C. Malone**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in ~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Bonnie Ferguson
Notary Public



CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, yo/nosotros, Jeffrey L. Edelman; Alissar Nehme y Thomas C. Malone (llamados de aquí en adelante los "CEDENTES") hemos inventado y poseemos una cierta invención titulada DERIVADOS DE DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONE, para la cual se a presentado una solicitud de patente Estadounidense con fecha igual al del presente.

CONSIDERANDO QUE, Allergan, Inc., una corporación de Delaware, con oficinas principales en 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, EE. UU., (denominada de aquí en adelante la "Cesionaria") está deseosa de adquirir el interés completo en, para y bajo dicha invención y en, para y bajo los títulos de patente o protección legal similar que se obtenga para las mismas en los Estados Unidos y en cualesquier solicitudes extranjeras correspondientes presentadas o que se vayan a presentar en cualquiera y todos los países extranjeros.

CONSIDERANDO QUE los CEDENTES desean efectuar esta Cesión para confirmar que todos los derechos en la Solicitud de Patente PCT y las solicitudes de Patente Estadounidenses como se describió antes sean otorgados a la Cesionaria, en o antes de la fecha de solicitud de la Solicitud de Patente PCT del 10 de diciembre de 2009 (llamada de aquí en adelante "la fecha Internacional de presentación").

AHORA POR LO TANTO, A TODO QUIEN PUEDA INTERESAR, sea conocido que en consideración del pago por parte de la CESIONARIA a los CEDENTES de la suma de Un Dólar (\$1,00), cuyo recibo se reconoce por el presente, y por una consideración buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia es reconocida aquí por los Cedentes, los CEDENTES por el presente venden, ceden, y transfieren a la CESIONARIA todos los derechos, título e interés en y para la solicitud de Patente PCT y las invenciones divulgadas en la Solicitud de Patente PCT en o antes de la fecha Internacional de presentación los cuales se otorgan a la CESIONARIA con respecto a los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros para todos los títulos de patente o protección similar en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y todos los países extranjeros en donde sean obtenidas para dicha invención para dichas solicitudes o cualesquier continuaciones, divisionales, renovaciones, sustitutos o re-emisiones de las mismas o cualquier equivalente legal de estas en un país extranjero por el término completo o términos para los cuales las mismas son otorgadas.

Los CEDENTES pactan que no hay ni habrá cesiones, ventas, embargos, o acuerdos en los cuales pudiera existir conflicto con la presente cesión y venta.

Los CEDENTES pactan también que la CESIONARIA, bajo su petición, reciba rápidamente todos los hechos y documentos pertinentes relacionados con dicha Solicitud, dicha invención y dichos títulos de Patente y equivalentes legales en países extranjeros según sean conocidos y asequibles a los CEDENTES y testificarán en cuanto a la misma en cualquier proceso de interferencia y litigio relacionados y firmará y entregará con prontitud a la CESIONARIA o su representante legal cualquiera y todos los documentos, instrumentos o declaraciones juradas requeridas para solicitar, obtener, mantener, emitir y defender dicha Solicitud, dicha invención y dichos títulos de Patente y dichos equivalentes de estos en cualquier país extranjero, que puedan ser necesarios o deseables para cumplir con los propósitos de la presente.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, Yo/Nosotros firmamos de nuestra propia mano este día 16 de noviembre de 2011.

(Firmado)

Jeffrey L. Edelman

Estado de CALIFORNIA)

) ss:

Condado de ORANGE)

En este 16 de noviembre de 2011, ante mí **Bonnie Ferguson**, Notario Público, se presentó personalmente, Jeffrey L. Edelman, quien probó a mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona firmó el instrumento anterior, y quien reconoció ante mí haber firmado el documento en su capacidad autorizada y que por su firma puesta en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de quien la persona actuó, perfeccionó el documento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO firmo con mi propia mano y siento el sello oficial

(Sello)

(FIRMADO)

Notario Público

BONNIE FERGUSON

Comisión # 1828566

Notario Público – California

Condado de Orange

Mi comisión expira el 24 de Enero de 2013

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, Yo firmo de mi propia mano y sello este día 16 de noviembre de 2011.

(Firmado)

Alissar Nehme

Estado de CALIFORNIA)

) ss:

Condado de ORANGE)

En este 16 de noviembre de 2011, ante mí **Bonnie Ferguson**, Notario Público, se presentó personalmente, Alissar Nehme, quien probó a mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona firmó el instrumento anterior, y quien reconoció ante mí haber firmado el documento en su capacidad autorizada y que por su firma puesta en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de quien la persona actuó, perfeccionó el documento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO firmo con mi propia mano y siento el sello oficial

(Sello)

(FIRMADO)

Notario Público

BONNIE FERGUSON

Comisión # 1828566

Notario Público – California

Condado de Orange

Mi comisión expira el 24 de Enero de 2013

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, Yo/Nosotros firmamos de nuestra propia mano este día 16 de noviembre de 2011.

(Firmado)

Thomas C. Malone

Estado de CALIFORNIA)

) ss:

Condado de ORANGE)

En este 16 de noviembre de 2011, ante mí **Bonnie Ferguson**, Notario Público, se presentó personalmente, Thomas C. Malone, quien probó a mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona firmó el instrumento anterior, y quien reconoció ante mí haber firmado el documento en su capacidad autorizada y que por su firma puesta en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de quien la persona actuó, perfeccionó el documento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO firmo con mi propia mano y siento el sello oficial

(Sello)

(FIRMADO)

Notario Público

BONNIE FERGUSON

Comisión # 1828566

Notario Público – California

Condado de Orange

Mi comisión expira el 24 de Enero de 2013

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

ALLERGAN, INC.

located at

**2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612,
United States of America.**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO**

of the firm Baker & McKenzie S.A.S. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandates sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Irvine, California USA

On the 5th day of May of 2014


Debra D. Condino, Assistant Secretary

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

ALLERGAN, INC.

domiciliada en

**2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612, Estados
Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO**

de la firma Baker & McKenzie S.A.S., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, trasposos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los _____ días del mes de _____ de 20

Firma de la persona que firma el Poder