



No. 14-116546- -00005-0000

Fecha: 2015-09-02 16:46:23 Dep: 2020 DIR NUEVASCH
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 14.116.546

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Derivados de 4-pregnen-11SS-17-21-TRIOL-3, 20-DIONA para el tratamiento de afecciones oculares"

Solicitante: Allergan, Inc.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA 16
DEL 21 DE ABRIL DE 2015, OFICIO NO. 4108 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 14-116546-00004-0000 de fecha 15 de Julio de 2015:

1. Respuesta a las observaciones del Examinador

1.1 Excepción a la patentabilidad

Su Despacho establece que el objeto de las reivindicaciones 10-15, que se refieren a métodos de tratamiento no es patentable.

Con el objeto de atender a la anterior observación informamos a su Despacho que dichas reivindicaciones fueron canceladas del pliego reivindicatorio.

De esta forma se da por superada esta observación.

1.2 Reivindicación 1

Su Despacho menciona que la reivindicación 1 carece de concisión y claridad pues emplea términos tales como anillo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, grupos amino, grupos sulfonamida y grupos amida. Su Despacho sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo que se encuentran en las reivindicaciones 5 a 7.

1.2.1 Modificación a la reivindicación 1

Con relación a la anterior observación en cuanto a que los términos anillo y heterociclo no son claros, mi representada respetuosamente no está de acuerdo con esta observación ya que estos términos al igual que los otros se encuentran claramente definidos en la memoria descriptiva originalmente presentada, páginas 5 a 13. Mi representada considera que cuando una persona normalmente versada en la materia lee los términos de la reivindicación 1 en el contexto de la lectura de la descripción (en particular de las páginas citadas anteriormente así como de los ejemplos) una persona normalmente versada en la materia no encontraría que los términos de la reivindicación 1 no sean claros.

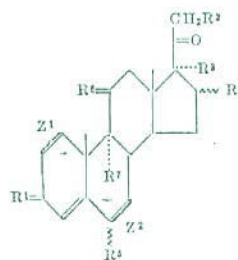
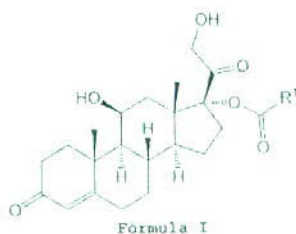
Sin embargo, se presenta modificación en la reivindicación 1 de tal forma que se integra la reivindicación 2 (definición de R1) en la reivindicación 1.

Por lo tanto, se da por superada esta observación.

1.3 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró que el documento D1¹ (US 3,484,436) afecta la novedad de la reivindicación 1 de la presente solicitud, puesto que todas las características técnicas esenciales ya se encuentran reveladas en dicho documento. El examinador llega a esta conclusión después de efectuar la comparación de las formulas estructurales y sus respectivos sustituyentes:

¹ "Bicyclo (2.2.2)octane-1-carboxylate esters of delta **4-pregene corticoid steroids"



Solicitud de patente Núm 14.116.546 D1 (US 3,484,436)

1.3.1 Argumentos en favor de la novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 US (3,484,436) no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud por las siguientes razones:

Hacemos notar a su Despacho que el documento D1 fue también citado y considerado por el examinador en el caso correspondiente de la solicitud Estadounidense, y dicha solicitud fue otorgada por la Oficina de Patentes Estadounidense.

Así mismo, hacemos notar a su Despacho que la Oficina de patentes Estadounidense encontró que todas las 15 reivindicaciones son novedosas e inventivas con respecto al documento D1, no se efectuó ninguna modificación a la reivindicación 1 (y fueron mínimas otras modificaciones).

Por otro lado, mi representada nota que su Despacho no señala una molécula real en D1 que esté incluida en la definición de la reivindicación 1 o en ninguna de las otras reivindicaciones de la presente invención.

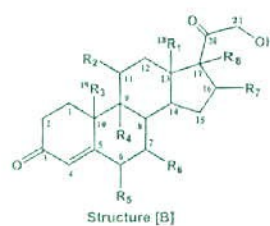
Por el contrario, el examinador depende de la estructura genérica en el documento D1. Mi representada considera que nadie ha hecho unos compuestos reales que estén incluidos en alguna de las reivindicaciones de la presente invención (un hecho sustentado es que el examinador Estadounidense reconoció la novedad de la solicitud), y en consecuencia, las reivindicaciones de la solicitud en estudio son novedosas con respecto a D1.

Sin embargo, solo con el fin de acelerar el trámite de la solicitud en estudio, se presenta modificación en la reivindicación 1, en particular se integra la reivindicación 2 en la reivindicación 1, con lo cual queda claro que los sustituyentes de R1 de la reivindicación 1 no están en D1 y por lo tanto, la presente invención es novedosa.

1.4 Nivel inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que el documento D2 (WO2005099715²) es considerado el estado de la técnica más cercano y afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 2-9 de la solicitud en estudio.

El examinador también efectúa una comparación entre la solicitud en estudio y el documento D2:



Solicitud de patente Núm 14.116.546 D2 (WO2005099715)

El examinador menciona que la diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D2 consiste en el sustituyente que se encuentra en la posición 17 del anillo principal, en donde se encuentra una fracción éster sustituida con R¹.

² "Treatment of ophthalmic conditions"

El examinador afirma que esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría técnica o superior de los compuestos de la presente invención con los que ya se revelan en el estado del arte, que además también actúan modulando la actividad de los receptores mineralcorticoides.

El examinador concluye que cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D2, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido modificar los sustituyentes relacionados en la posición 17, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

1.4.1 Argumentos en favor del Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en el documento D2 por las siguientes razones:

Se hace notar al examinador, que la Oficina de Patentes Estadounidense encontró que todas las reivindicaciones equivalentes a la solicitud colombiana en estudio son novedosas e inventivas con relación al documento D2 (WO2005099715) que también fue citado por el examinador estadounidense. Respetuosamente mi representada considera que su Despacho no proporciona ninguna explicación razonable que refute el reconocimiento de nivel inventivo por parte de la Oficina de Patentes de Estados Unidos de América.

En particular, mi representada nota que su Despacho se refiere a las estructuras [A], [B], y [C] del documento D2. Más particularmente, el examinador se dirige a la estructura [B], y

aún más particularmente a la estructura [B] en la cual R^1 y R^3 son metilo, R^4 - R^7 son H, un $C(=O)CH_2OH$ en la posición 17 y R^8 solo es H u OH.

En primer lugar, mi representada nota que una persona del oficio normalmente versada ante el documento D2 tendría exactamente a D2. Más importante, una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente no sería consciente de nuestra invención y de los conocimientos contenidos en ella. Respetuosamente mi representada considera que no hay prácticamente manera para que una persona normalmente versada, ante solamente el documento D2 sin ningún conocimiento de nuestros compuestos pudiera ser capaz de llegar a nuestros compuestos. Tal resultado involucraría aleatoriamente variar todos los posibles parámetros (tales como los sustituyentes en las estructuras [A], [B], y [C] con una guía no razonable que dirija a nuestros compuestos.

En particular, mi representada nota que si una persona tiene en cuenta todos los sustituyentes posibles dados por la estructura [B] en el documento D2 (por ejemplo que R^1 tiene 12 posibles sustituyentes, R^2 tiene 5, R^3 tiene 3, etc.), la persona encontraría que hay 1,745,226,000, o por encima de 1.7 mil millones, de posibilidades ($12 \times 5 \times 3 \times \dots$), y que aún no se está considerando el hecho de que algunos de los sustituyentes (por ejemplo R^5) tengan sustituyentes tal como "OR", lo cual multiplicaría aún más los 1.7 mil millones antes mencionado.

Mi representada nota que los anteriores cálculos solo tienen en cuenta la estructura [B], y las estructuras [A] y [C] tiene una complejidad similar. Por lo tanto, cuando el documento D2 se considera como un todo, la persona medianamente versada en la materia probablemente tendría diez o cientos de mil millones de moléculas de partida para modificar con el fin de posiblemente llegar a los compuestos de nuestra invención.

El examinador además argumenta que una persona del oficio normalmente versada en la materia habría "conocido que con algunas modificaciones en los sustituyentes es posible lograr cambios en las propiedades del compuesto cercano relacionado con su actividad o con el efecto técnico a esperar" y que la persona del oficio con conocimientos simples y básicos en heterocíclicos". Sin embargo, tal conocimiento general sería solamente: general.

Esto no puede quitarle valor al hecho de que la persona medianamente versada en la materia, aún con los conocimientos generales arriba citados, estuviera aún confrontada con

los diez o cientos de miles de millones de compuestos que sirvieran como puntos de partida y no tendría ningún conocimiento de cuales modificar, ni exactamente como modificar, para llegar a nuestros compuestos.

La selección arbitraria del examinador de unos compuestos muy específicos para modificar (la estructura [B] la cual tiene R^1 y R^3 como metilo, R^4 - R^7 como H, un $C(=O)CH_2OH$ en la posición 17 y con R^8 solo siendo H o OH, y también el sitio exacto para modificar (el OH en la posición C17) fuera de los miles de millones potenciales de posibilidades para la estructura [B] (y diez o cientos de miles de millones de posibilidades cuando se consideran las otras dos estructuras) parece ser, con todo el debido respeto una descarada "manipulación" y no reflexiva, de la realidad del documento D2 cuando se considera como un todo.

Respetuosamente, mi representada considera que el argumento de que la persona del oficio normalmente versada, cuando se confronta con tal documento tan amplio y no preciso, de alguna manera habría llegado a los compuestos de nuestra invención basados en "conocimiento general", es similar a argumentar que se llegaría a cualquier compuesto terapéutico en vista de la tabla periódica (la cual revela todos los elementos necesarios para hacer las moléculas) y con el conocimiento general de la química médica y sintética. Tal argumento no es congruente con la realidad de la situación, y constituye un argumento hecho en retrospectiva en inglés "hindsight" y condicionado en el conocimiento encontrado en nuestra solicitud ya que claramente tal conocimiento no se encuentra en el documento D2 ni en el raciocinio del examinador.

Adicionalmente, con la selección arbitraria del examinador de la molécula específica para modificar (la estructura [B] la cual tiene R^1 y R^3 como metilo, R^4 - R^7 como H, un $C(=O)CH_2OH$ en la posición 17 y con R^8 solo siendo H o OH, fuera de los diez o cientos de miles de millones de posibilidades, mi representa nota que dicho compuesto específico no fue ni siquiera ensayado en el documento D2 y por lo tanto, el documento D2 no proporciona datos biológicos para dicho compuesto. Por el contrario, los únicos compuestos ensayados en los ejemplos del documento D2 fueron aquellos mostrados en la tabla adjunta. En particular, el examinador podrá notar que se encerró la parte de las moléculas que difieren de las moléculas de la solicitud en estudio (por ejemplo, el flúor en fludrocortisona, la acetona en la triancinolona acetona la falta de OH en la posición 17 en el acetato de

desoxicorticosterona y otras diferencias mostradas en los círculos en líneas discontinuas de color rojo.

Por lo tanto, la persona del oficio medianamente versada no solamente no tendría ningún dato biológico para guiarlos a la molécula específica seleccionada por la modificación del examinador de la (estructura [B] la cual tiene R^1 y R^3 como metilo, R^4 - R^7 como H, un $C(=O)CH_2OH$ en la posición 17 y con R^8 solo siendo H o OH), fuera de los diez o cientos de miles de millones de posibilidades, sino que las estructuras que realmente no tienen datos biológicos son diferentes de aquellas de la solicitud en estudio. Nuevamente, mi representada nota que el raciocinio del examinador parece ser hecho en retrospectiva, en inglés "hindsight" cuando el documento D2 se mira en detalle y considerado como un todo.

Por ultimo, mi representada nota que el examinador no solamente ha seleccionado una molécula (estructura [B] la cual tiene R^1 y R^3 como metilo, R^4 - R^7 como H, un $C(=O)CH_2OH$ en la posición 17 y con R^8 solo siendo H o OH), fuera de los diez o cientos de miles de millones de posibilidades, sino que el examinador ha señalado un sitio específico para modificación (C17 y específicamente un OH en C17) fuera del aparente sin fin de otros posibles sitios en la molécula. Aquí mi representada nota que los datos biológicos reales en el documento D2 no muestran ninguna modificación de este sitio. Por lo tanto, no parece haber ninguna guía en particular que indicara que el OH en C17 (aún si esta presente) sirviera como un sitio de modificación o que tal modificación resultara en un efecto ventajoso.

Por otro lado, nuestra solicitud muestra (ver nuestros ejemplos) tal que una modificación resulta en compuestos activos, lo cual es algo que no se aprecia en D2 ni tampoco se indica, tal como se demostró anteriormente.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, mi representada considera respetuosamente que el examinador está tratando de forzar una lectura del documento D2 para argumentar que de alguna manera una persona del oficio normalmente versada en la materia habría llegado a los compuestos de la solicitud en estudio. Sin embargo, como se demostró anteriormente, cuando el documento D2 se mira en detalle y se considera como un todo, este no indica los compuestos de la solicitud en estudio, y parece que el examinador se extiende mucho más de la lectura del documento D2 de lo que realmente se menciona.

De conformidad con lo anterior, es claro que la presente invención es inventiva con relación al documento D2.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

2. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente US 8,906,892 de Diciembre 9 de 2014 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

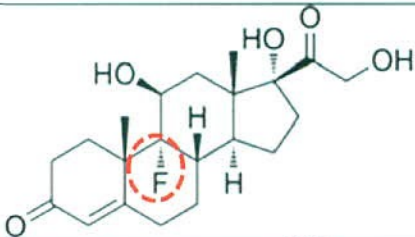
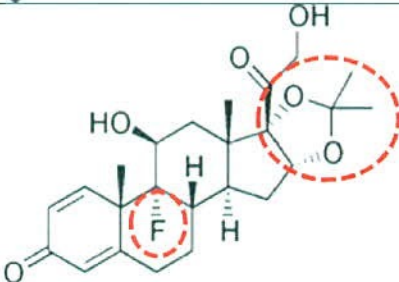
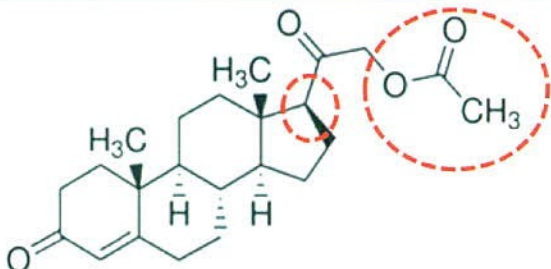
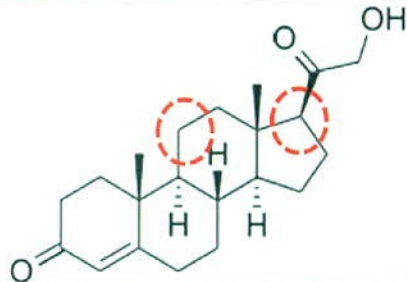
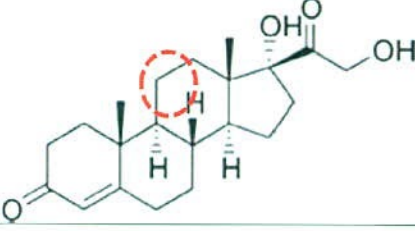
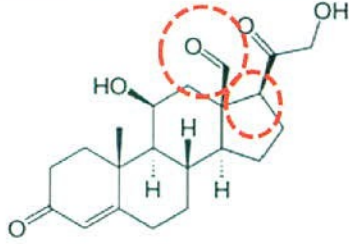
En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

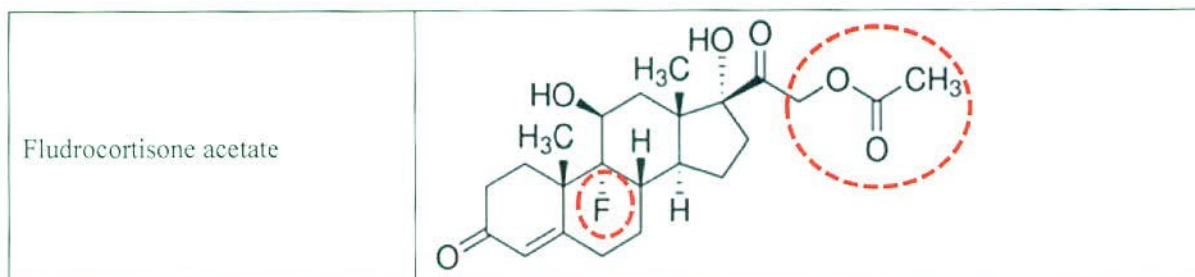
Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

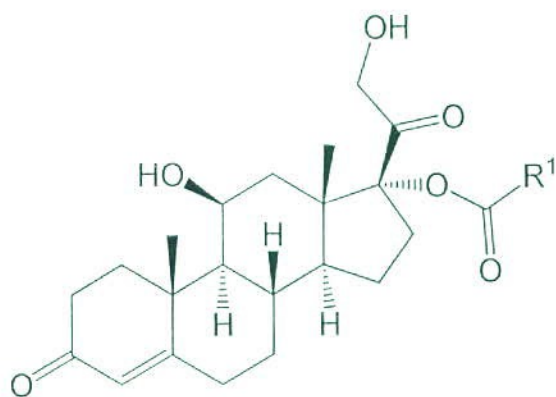
Anexos: - Copia de los compuestos ensayados en los ejemplos del documento D2
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones
- Copia de la carátula de la Patente US 8,906,892 y reivindicaciones.

Fludrocortisone	 The chemical structure of Fludrocortisone is shown. It is a corticosteroid with a fluorine atom at C-9 (circled in red) and a 17β-hydroxyethyl side chain. The structure is a steroid nucleus with a ketone at C-3, a double bond at C-4, and hydroxyl groups at C-11 and C-14.
Triamcinolone acetonide	 The chemical structure of Triamcinolone acetonide is shown. It is a corticosteroid with a fluorine atom at C-9 (circled in red) and a 17β-acetonide side chain (circled in red). The structure is a steroid nucleus with a ketone at C-3, a double bond at C-4, and hydroxyl groups at C-11 and C-14.
deoxycorticosterone acetate	 The chemical structure of deoxycorticosterone acetate is shown. It is a corticosteroid with a 17β-acetate side chain (circled in red). The structure is a steroid nucleus with a ketone at C-3, a double bond at C-4, and methyl groups at C-10 and C-13.
11-deoxycorticosterone	 The chemical structure of 11-deoxycorticosterone is shown. It is a corticosteroid with a 17β-hydroxyethyl side chain (circled in red). The structure is a steroid nucleus with a ketone at C-3, a double bond at C-4, and hydroxyl groups at C-14 and C-20.
11-desoxycortisone (11-desoxycortisol)	 The chemical structure of 11-desoxycortisone (11-desoxycortisol) is shown. It is a corticosteroid with a 17β-hydroxyethyl side chain (circled in red). The structure is a steroid nucleus with a ketone at C-3, a double bond at C-4, and hydroxyl groups at C-14 and C-20.
Aldosterone	 The chemical structure of Aldosterone is shown. It is a corticosteroid with a 17β-hydroxyethyl side chain (circled in red) and a 21-hydroxy group (circled in red). The structure is a steroid nucleus with a ketone at C-3, a double bond at C-4, and hydroxyl groups at C-11, C-14, and C-20.



Reivindicaciones modificadas solicitud de patente Núm. 14.116.546

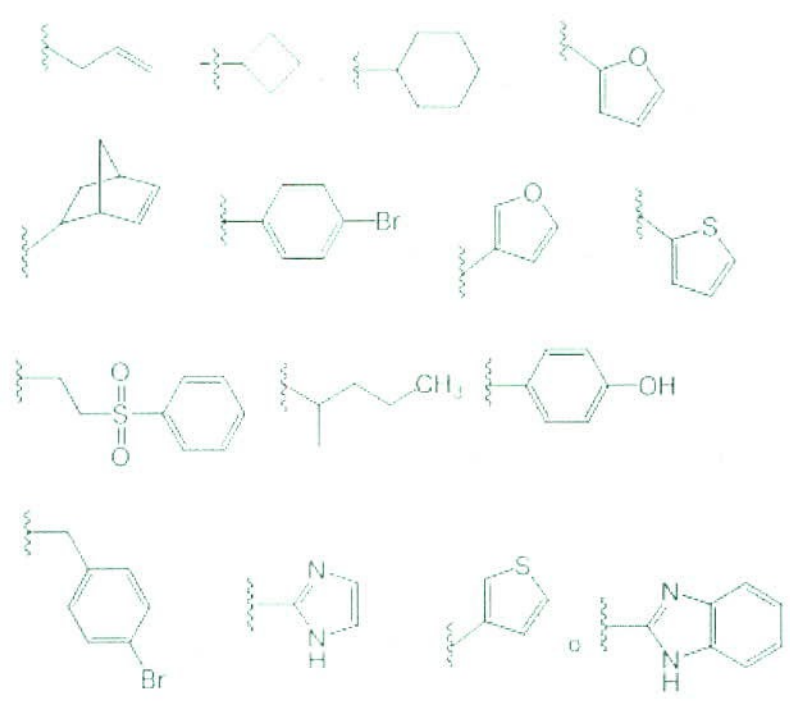
1. Un compuesto que tiene la Fórmula I, sus enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



Fórmula I

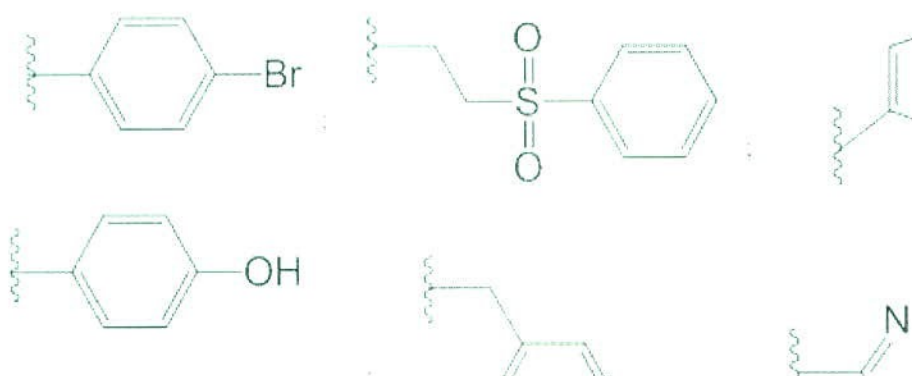
donde:

R¹ es

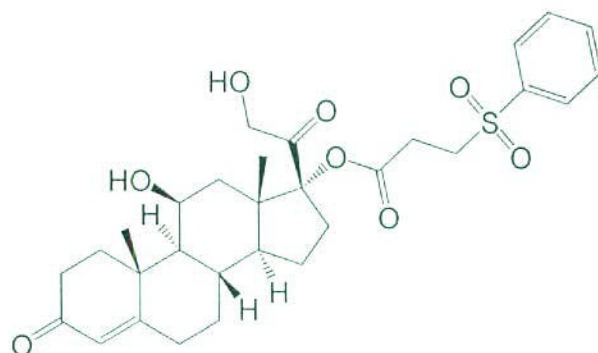


2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R¹ es arilo sustituido.

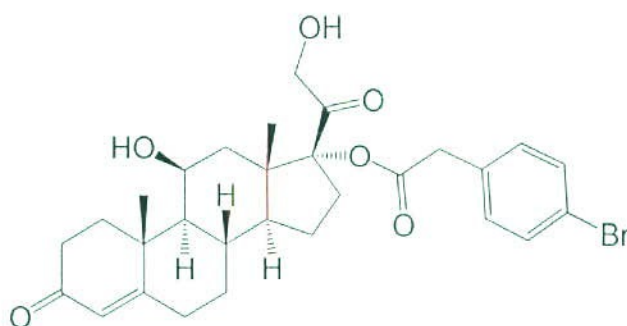
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es



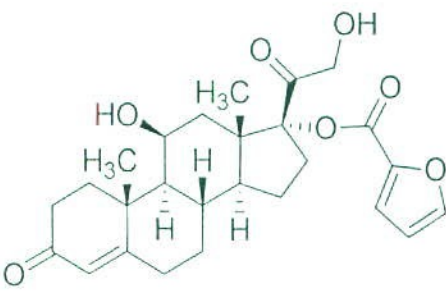
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



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

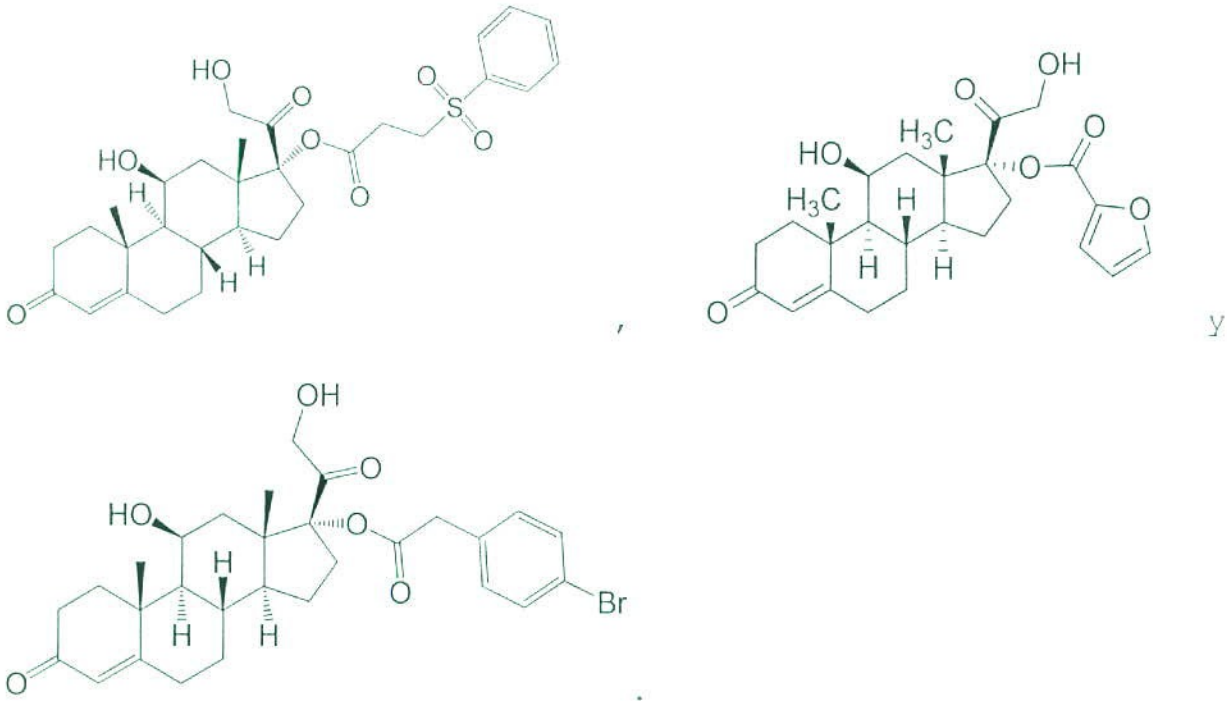


6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



7. 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.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde el compuesto se selecciona de:





US008906892B2

(12) **United States Patent**
Edelman et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,906,892 B2**

(45) **Date of Patent:** ***Dec. 9, 2014**

(54) **4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONE DERIVATIVES**

(71) Applicant: **Allergan, Inc.**, Irvine, CA (US)

(72) Inventors: **Jeffrey L. Edelman**, Irvine, CA (US);
Alissar Nehme, Mission Viejo, CA (US); **Thomas C. Malone**, Irvine, CA (US)

(73) Assignee: **Allergan, Inc.**, Irvine, CA (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **13/673,623**

(22) Filed: **Nov. 9, 2012**

(65) **Prior Publication Data**

US 2013/0123223 A1 May 16, 2013

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/558,775, filed on Nov. 11, 2011.

(51) **Int. Cl.**

A61K 31/56 (2006.01)

C07J 13/00 (2006.01)

C07J 7/00 (2006.01)

C07J 17/00 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC **C07J 7/008** (2013.01); **A61K 31/575** (2013.01); **C07J 17/00** (2013.01); **C07J 31/006** (2013.01); **A61K 31/56** (2013.01); **A61K 9/0048** (2013.01)

USPC **514/179**; **514/172**; **552/526**; **552/530**; **552/532**; **552/534**

(58) **Field of Classification Search**

CPC **A61K 31/56**; **A61K 31/575**; **A61K 9/0048**
USPC **514/172**, **179**; **540/2**, **114**; **552/526**, **552/530**, **532**, **534**, **531**

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,484,436	A	12/1969	Cross	
3,530,038	A	9/1970	de Flines et al.	
3,557,162	A	1/1971	Lens	
3,984,544	A	10/1976	Casmer	
4,242,334	A	12/1980	Stache	
5,362,721	A	11/1994	Stache	
8,524,697	B2 *	9/2013	Anthes et al.	514/183
2005/0245497	A1 *	11/2005	Penfold et al.	514/179
2011/0182828	A1 *	7/2011	Anthes et al.	424/43
2013/0123226	A1 *	5/2013	Edelman et al.	514/179

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	2005-099715	10/2005
----	-------------	---------

OTHER PUBLICATIONS

L.C. Cross et al., Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, Section E: Stereochemistry, International Union of Pure and Applied Chemistry, vol. 45, 1976, pp. 13-30.

P. Heinrich Stahl, Handbook of Pharmaceutical Salts, International Union of Pure and Applied Chemistry, Verlag Helvetica Chimica Acta—Zürich, 2002, 329-345.

Jennifer M. Wilkinson et al., Compound Profiling Using a Panel of Steroid Hormone Receptor Cell-Based Assays, Journal of Biomolecular Screening, 2008, pp. 755-765.

Herbert L. Cantrill, Comparison of In Vitro Potency of Corticosteroids With Ability to Raise Intraocular Pressure, American Journal of Ophthalmology, Jun. 1975, pp. 1012-1017, St. Louis Missouri.

Patent Cooperation Treaty, International Search Report and Written Opinion, PCT Application No. PCT/US2012/064293, Dec. 18, 2012. Patent Cooperation Treaty, International Search Report and the Written Opinion of the International Searching Authority, or the Declaration, Form PCT/ISA/220, Int. App. No. PCT/US2012/064296, Mar. 12, 2013.

Sota, et al., Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Hydrocortisone 17, 21-Diesters, Research Laboratories, Taisho Pharmaceuticals Co. Ltd., Jul. 27, 1981, pp. 365-372, Japan.

* cited by examiner

Primary Examiner — My-Chau T Tran

(74) Attorney, Agent, or Firm — Mark D. Kafka

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to novel 4-pregnenen-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 glucocorticoid or mineralocorticoid receptor modulation.

15 Claims, No Drawings

Example 11

Treating Elevated Intraocular Pressure

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 intraocular pressure, it is noted that the patient now exhibits a reduced intraocular pressure.

Example 12

Treating Ocular Irritation

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.

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, 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.

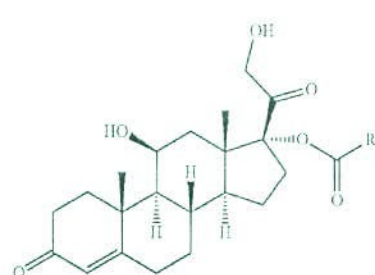
Groupings of alternative elements or embodiments of the invention disclosed herein are not to be construed as limitations. Each group member may be referred to and claimed individually or in any combination with other members of the group or other elements found herein. It is anticipated that one or 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.

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 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 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 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 1, its enantiomers, diastereoisomers, hydrates, solvates, tautomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



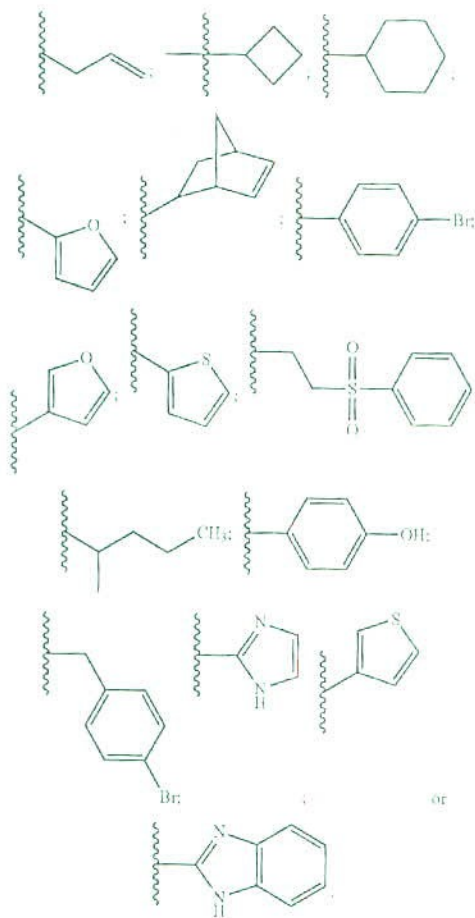
Formula 1

Wherein:

R¹ is optionally substituted C₁-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 cycloalkadiene, optionally substituted C₃-C₆ alkyl, amino groups, sulfonamide groups, amide groups, except phenyl.

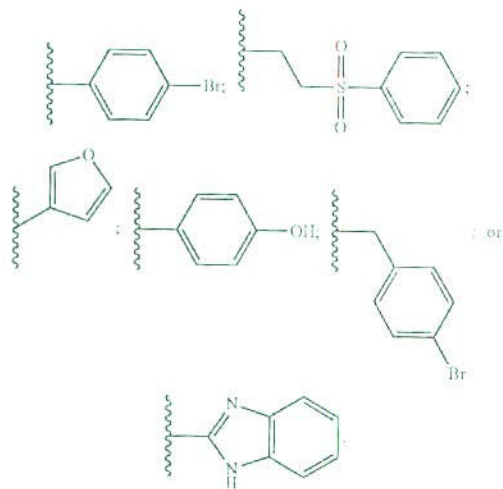
23

2. The compound according to claim 1 wherein R¹ is



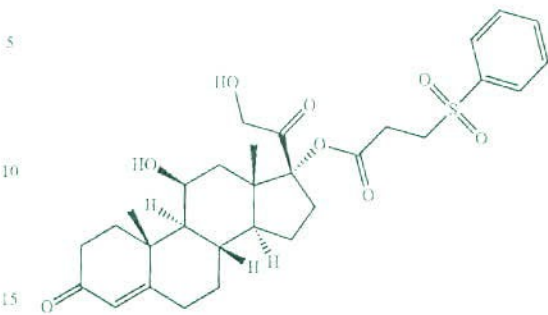
3. The compound according to claim 1 wherein R¹ is substituted aryl.

4. The compound according to claim 1 wherein R¹ is

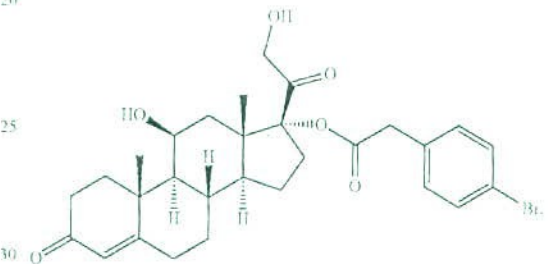


24

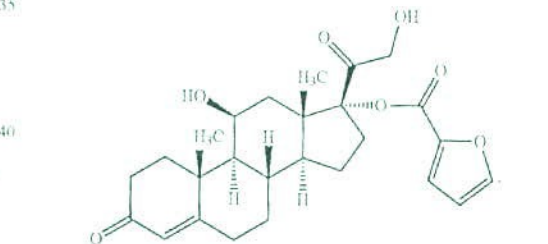
5. The compound according to claim 1 having a structure



6. The compound according to claim 1 having a structure

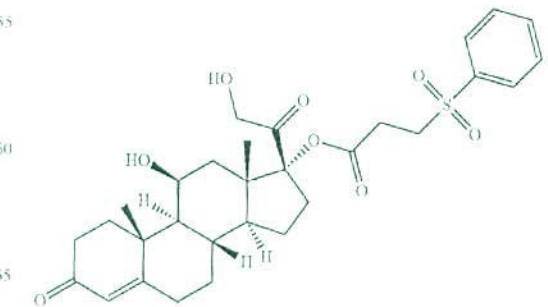


7. The compound according to claim 1 having a structure



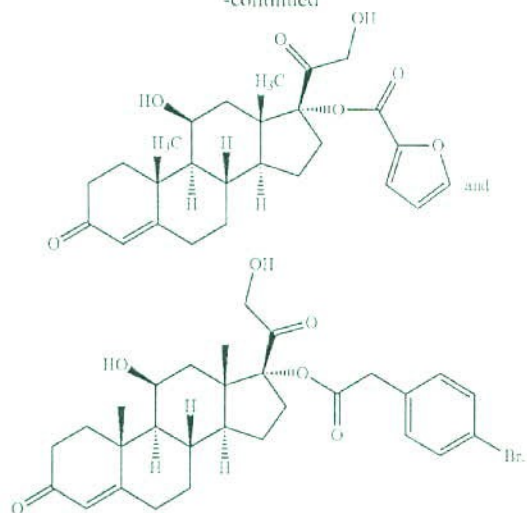
8. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluents or carrier.

9. A pharmaceutical composition according to claim 8 wherein the compound is selected from:



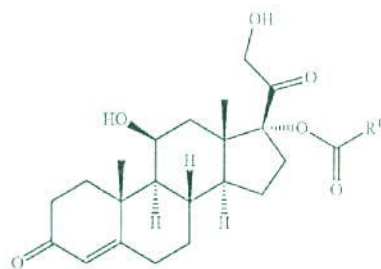
25

-continued



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



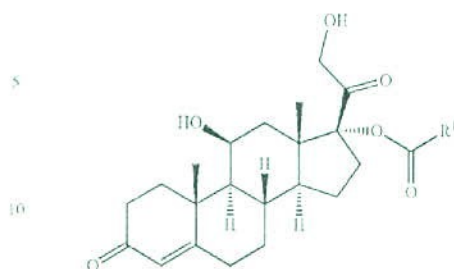
Wherein:

R¹ is optionally substituted C₁₋₁₁ alkyl, optionally substituted C₂₋₈ alkenyl, optionally substituted C₂₋₈ alkynyl, optionally substituted C₄ or C₆₋₈ cycloalkyl, optionally substituted aryl, substituted benzyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted C₃₋₁₀ cycloalkenyl, optionally substituted C₄₋₁₀ cyclodiene, optionally substituted C₃₋₆ 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

26

Formula I



Wherein:

R¹ is optionally substituted C₁₋₁₁ alkyl, optionally substituted C₂₋₈ alkenyl, optionally substituted C₂₋₈ alkynyl, optionally substituted C₄ or C₆₋₈ cycloalkyl, optionally substituted aryl, substituted benzyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted C₃₋₁₀ cycloalkenyl, optionally substituted C₄₋₁₀ cyclodiene, optionally substituted C₃₋₆ 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 macular degeneration.

* * * * *