



No. 14-124183- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:49:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
Y MÉTODOS DE USO DE DERIVADOS
DE 4-PREGNEN-11 β -17-21-TRIOL-
3, 20-DIONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC.

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS.

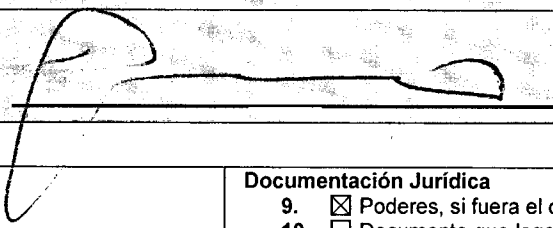
74. APODERADO ALVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 09 JUNIO DE 2014.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-124183- -00000-0000 Fecha: 2014-06-09 16:49:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 10	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/US2012/064296	Fecha 09/11/2012
Publicación Internacional No.		WO/2013/071010	Fecha 16/05/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y MÉTODOS DE USO DE DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11β-17-21-TRIOL-3,20-DIONA			
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
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
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° 14-0050035 N° 13-0032745	Fecha 12/05/2014 Fecha 09/04/2013
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: 14		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.	

2014.04.03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0050035

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. 14-124183-00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:49:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10

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

20131027 A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0032745

Bogotá D.C., Abril 09 de 2013 - 12:10:39

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

R

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	5524	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5525	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5526	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5527	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5528	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5529	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5530	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5531	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5532	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5533	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5534	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5535	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5536	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5537	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5538	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5539	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5540	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5541	18/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5542	18/01/2013		500.000.00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-124183-00000-0000
Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10
Fecha: 2014-06-09 16:49:28
Tra: 11 PATENTEIYI
Act: 411 PRESENTACION

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

Abril 9 de 2013 - 12:10:43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

RECIBO DE CA 999999999 5543 18/01/2013 500.000.00

RECIBO DE CA 999999999 5544 18/01/2013 500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA

124.000.00

124.000.00

\$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

Abril 9 de 2013 - 12:10:43

EXTRACTOS

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.

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*
61/558,775

(32) *Fecha*
11/11/2011

(33) *País*
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/2013/071010**

No. de solicitud **PCT/US2012/064296**

(54) Título:

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y MÉTODOS DE USO DE DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X 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.

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad** 32)

61/558,775

Fecha

11/11/2011

(33) **País**

US

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

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

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

No. de solicitud **PCT/US2012/064296**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **16/05/2013**

No. Publicación : **WO/2013/071010**

(54) Título:

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y MÉTODOS DE USO DE DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONA

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 4-pregenen-11-17-21-triol-3,20-diona y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides (GR) y/o los receptores de mineralocorticoides (MR). La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar afecciones oculares asociadas con los receptores de glucocorticoides (GR) y/o los receptores de mineralocorticoides (MR).

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020	Fecha: 14/ 6 9 AAAA MM DD	Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-124183	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 ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El cd anexo contiene un total de 6 Archivos:
 6 en Formato PDF, los cuales fueron procesados
 en el folio 9

Claudia 6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

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 2013/071010 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/575 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/064296
- (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).
- (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))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE OF 4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DI-ONE DERIVATIVES

(57) **Abstract:** The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising 4-pregnen-11-17-21-triol-3,20-dione derivatives, and their use as pharmaceuticals as modulators of the glucocorticoid receptors (GR) and/or the mineralocorticoid receptors (MR). The invention relates specifically to the use of these compounds and their pharmaceutical compositions to treat ocular conditions associated with the glucocorticoid receptors (GR) and/or the mineralocorticoid receptors (MR).



WO 2013/071010 A1

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE OF
4-PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONE DERIVATIVES**

5

RELATED APPLICATION

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

10

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-dione derivatives, and their use as pharmaceuticals as modulators of the glucocorticoid receptors (GR) and/or the mineralocorticoid receptors (MR). The invention relates specifically to the use of these compounds and their pharmaceutical compositions to treat ocular conditions associated with the glucocorticoid receptors (GR) and/or the mineralocorticoid receptors (MR).

15

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 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.

20

25

30

A potential use limiting and sight-threatening side-effect of traditional GC agonist 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.

SUMMARY OF THE INVENTION

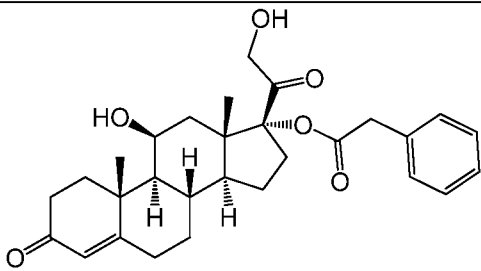
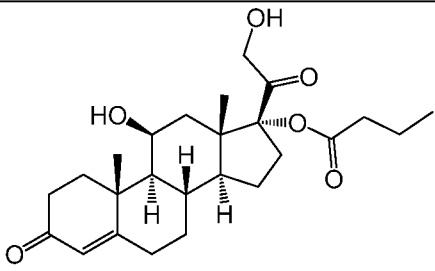
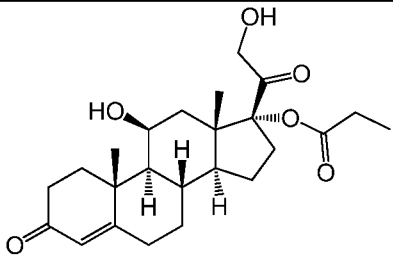
It has now been discovered the use of a group of 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-dione derivatives as potent and selective glucocorticoid receptors (GR) and/or the mineralocorticoid receptors (MR). As such, the compounds described herein are useful in treating a wide variety of disorders associated with modulation of the glucocorticoid receptors (GR) receptor or the mineralocorticoid receptors (MR). The term "modulator" as used herein, includes but is not limited to: receptor agonist, antagonist, inverse agonist, inverse antagonist, partial agonist, partial antagonist.

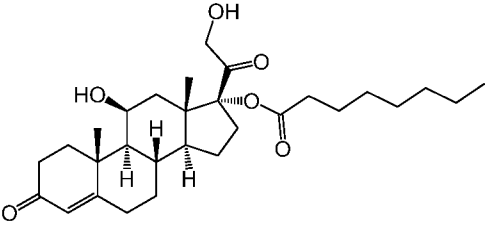
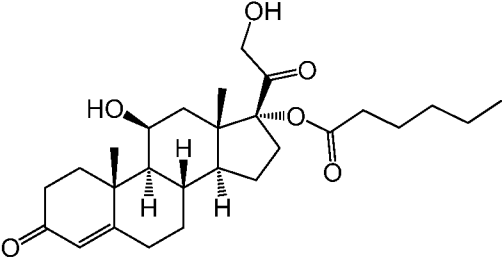
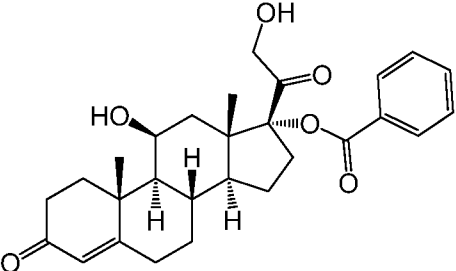
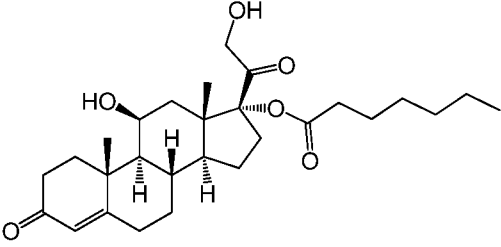
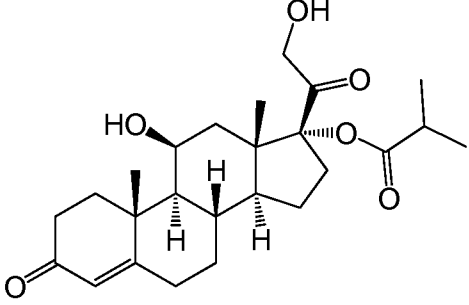
The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-dione derivatives useful in treating one or more ocular conditions. Methods of treating one or more ocular conditions are also disclosed. Ocular conditions treated using compounds and/or formulations 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.

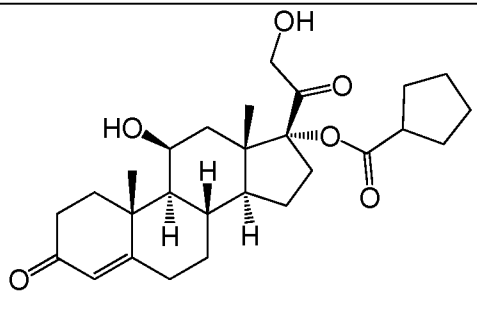
The present invention relates to a method of treating a disorder associated with modulation of the glucocorticoid receptors (GR) and/or the mineralocorticoid receptors (MR), which comprises administering a therapeutically effective amount of a composition comprising a 4-pregnenen-11 β -17-21-triol-3,20-dione derivative. The compounds in accordance with the present invention are thus of use in medicine, for example in the treatment of humans with diseases and conditions that are alleviated by glucocorticoid or mineralocorticoid receptors modulation.

In one aspect, the invention provides a pharmaceutical composition of a 4-pregnenen-11 β -17-21-triol-3,20-dione derivative selected from the group of compounds from **Table 1**:

Table 1

Compound	IUPAC name	Structure
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 phenylacetate	
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 butyrate	
3	(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 propionate	

4	(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 octanoate	
5	(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 hexanoate	
6	(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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 benzoate	
7	(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 heptanoate	
8	(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-methylpropanoate	

9	(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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 rel-cyclopentanecarboxylate	
---	---	--

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 Table 1 are able to form.

The acid addition salt form of a compound of the invention 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, pamoic acid, citric, methylsulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, formic and the like (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

The base addition salt form of a compound of the invention 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 Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

Compounds of the invention 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.

- 5 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,
10 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.
- 15 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). 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 Table 1, or any combination thereof, or pharmaceutically acceptable
20 salts thereof.

In another embodiment, there are provided pharmaceutical compositions including at least one compound of Table 1 in a pharmaceutically acceptable carrier.

- 25 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
30 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.

- 5 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
10 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.
15 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
20 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.

- 25 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.

30

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.

5

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.

10

15 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.

20

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.

25

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.

30

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.

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.

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.

5 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.

10 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,
15 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 2**.

20

Table 2

<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, cream, oil. 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.

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.

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.

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.

Example 1**Glucocorticoid Receptor Transactivation Potencies for
Cortisol and 17-ester Derivatives**

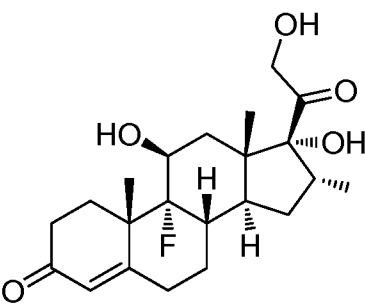
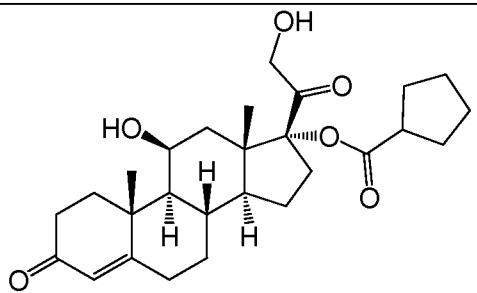
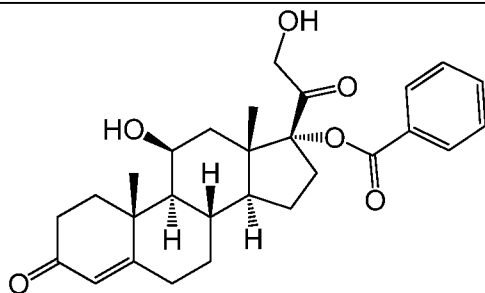
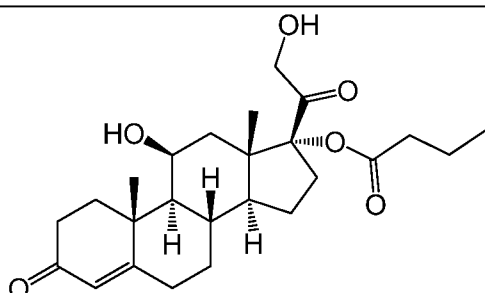
5

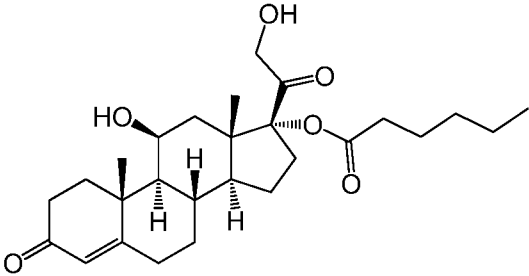
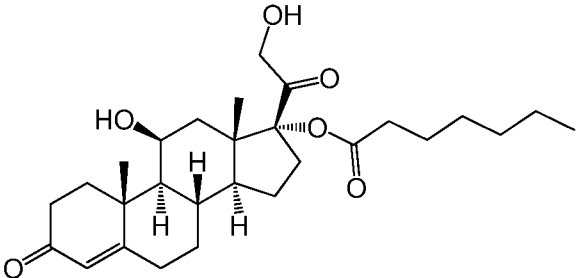
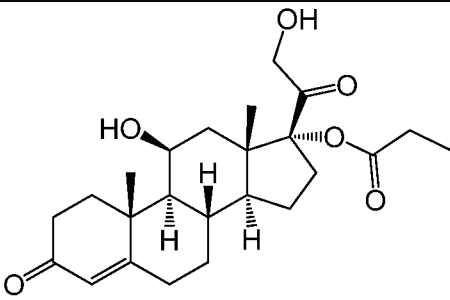
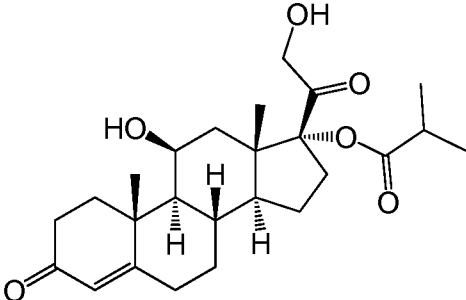
Glucocorticoid receptor (GR) activation potency was assessed using a HeLa cell line containing the MMTV-bla reporter (MMTV-*bla* HeLa CELLSENSOR®, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). This cell line was stably transfected with an expression construct containing β -lactamase cDNA under control of the MMTV response element previously
10 identified as a glucocorticoid receptor response element.

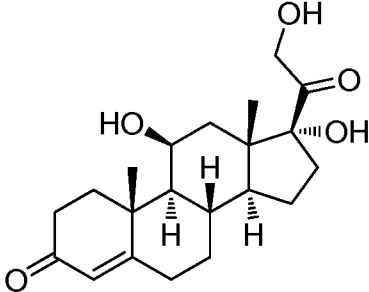
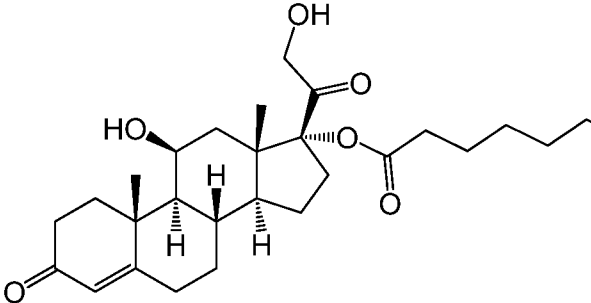
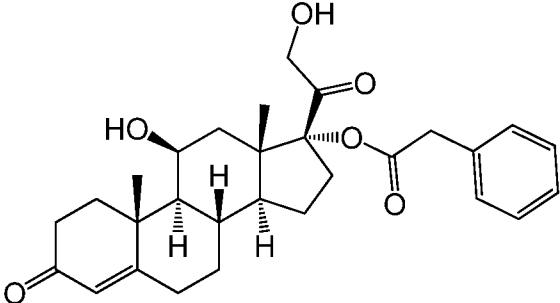
Results from one experiment performed in duplicate for 9 compounds and the control compound, dexamethasone, are summarized in Table 3. All assays were performed as
15 10-point dose responses using a half log-fold dilution series starting with a maximum compound concentration of 100 nM. The compounds 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
20 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 3**). Compounds of Table 1 showed about 30-fold greater potency compared to
25 the parent molecule cortisol.

Table 3: *Glucocorticoid receptor potency.* Shown are the EC₅₀ (nM) and Z' values for the control compound, dexamethasone, and compounds tested in agonist mode.

Compound	EC50 (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
Dexamethasone 	1.05	Control Compound	0.87
	1.35	88	0.87
	1.41	85	0.87
	1.97	86	0.87

Compound	EC ₅₀ (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
	3.25	65	0.87
	6.04	47	0.87
	6.31	85	0.87
	7.07	84	0.87

Compound	EC ₅₀ (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
 cortisol	41.6	43	0.87
	>100	15	0.87
	>100	5	0.87

Example 2

Mineralocorticoid Receptor Transactivation Potencies for
Cortisol and 17-ester Derivatives

5

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 -lactamase

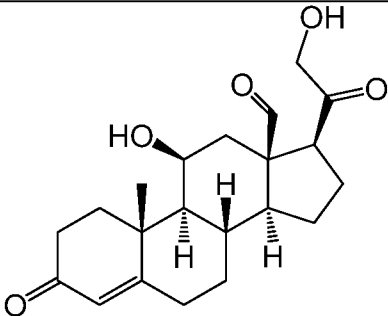
cDNA under control of the GAL4 Upstream Activator Sequence (UAS) and another expression construct encoding for the fusion protein GAL4(DBD)-MR(LBD). Results for one experiment performed in duplicate for 9 compounds and the control compound, aldosterone, in agonist mode are summarized in Table 4. All assays were performed as

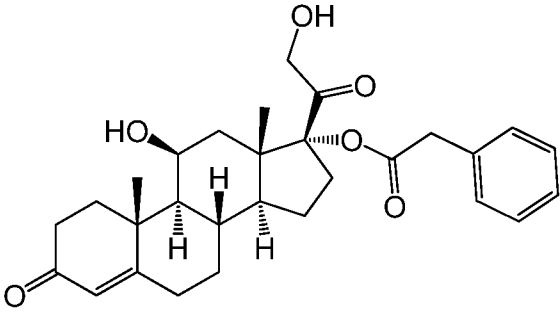
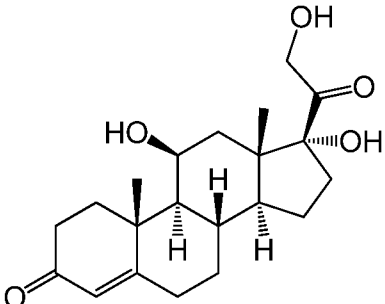
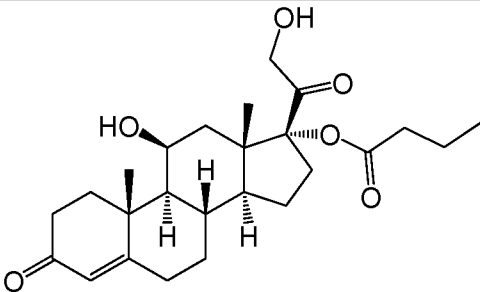
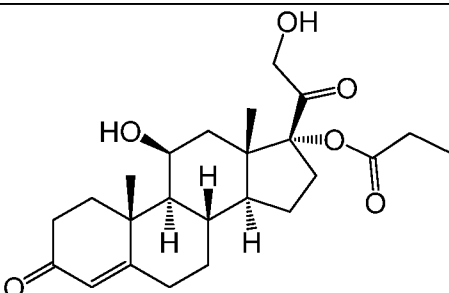
5 10-point dose responses using a half log-fold dilution series starting with a maximum compound concentration of 100 nM. The compounds were incubated for 16 hours. The activation of the fusion protein GAL4(DBD)-MR(LBD) leads to expression of the reporter β -lactamase which is detected by the conversion of a FRET substrate in a ratiometric assay format. This functional assay allows for measurement of receptor agonism by

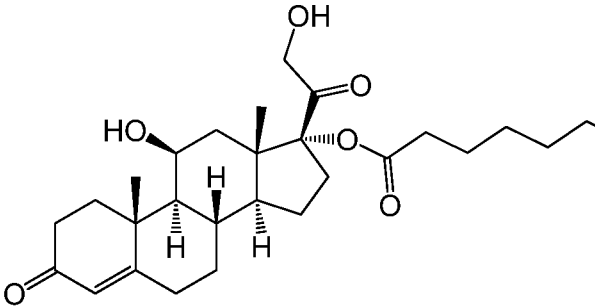
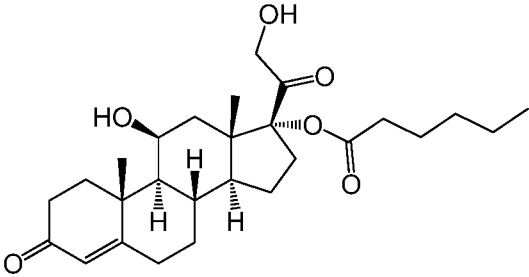
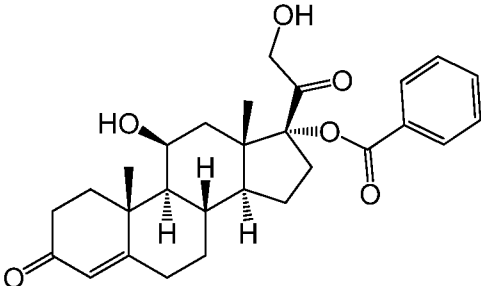
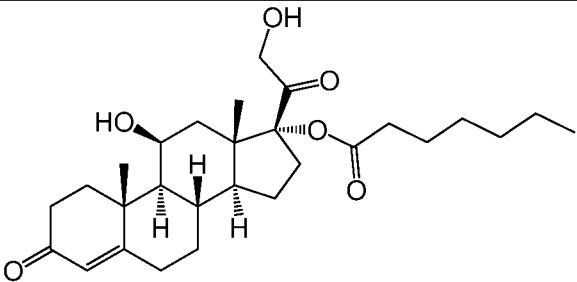
10 compounds and can be used to determine compound potency and selectivity. Assay reproducibility was determined by calculating Z' values for untreated versus maximum stimulation. The Z' value was greater than 0.6, indicating good reproducibility of the assay format. Several compounds showed dose-dependent stimulation of the MR signaling pathway (Table 4).

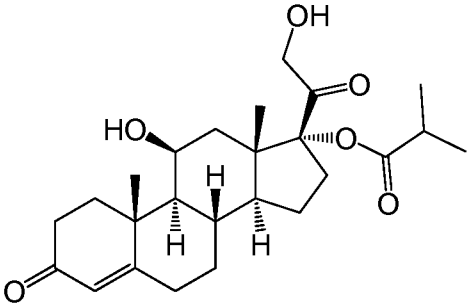
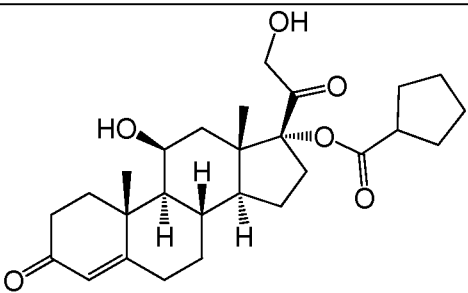
15 **Table 4.** *Mineralocorticoid receptor potency.* Shown are the EC₅₀ (nM) and Z' values for the control compound, aldosterone, and all 10 compounds tested in agonist mode.

Table 4

Compound	EC ₅₀ (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
 Aldosterone	0.47	Control Compound	0.77

Compound	EC50 (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
	2.85	81	0.77
 cortisol	2.90	75	0.77
	2.94	77	0.77
	3.17	76	0.77

Compound	EC ₅₀ (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
	5.27	72	0.77
	5.68	64	0.77
	7.46	62	0.77
	9.29	56	0.77

Compound	EC ₅₀ (nM) GR	% Activation at 100 nM	Z'
	15.6	62	0.77
	>100	27	0.77

Example 3

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 4

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.

- 5 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."

10 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.

15 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
20 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
25 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
30 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.

5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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
30 to that precisely as shown and described.

What is claimed is:

1. A method of treating an ocular condition associated with glucocorticoid and or 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 selected from:
(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 phenylacetate;
10 (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 butyrate;
(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
15 propionate;
(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 octanoate;
(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17 -Glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-
20 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl hexanoate;
(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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 benzoate;
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 heptanoate;
(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
30 2-methylpropanoate; and

(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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 rel-cyclopentanecarboxylate.

- 5 2. The method according to claim 1 wherein the ocular condition is selected from 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
10 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, and combinations thereof.
- 15 3. The method according to claim 1 wherein the ocular condition is selected from, ocular rosacea, dry eye, blepharitis, meibomian and gland dysfunction.
- 20 4. A pharmaceutical composition comprising a carrier and a compound according to claim 1.
- 25 5. The pharmaceutical composition according to claim 1 which is for topical ophthalmic use.
- 30 The pharmaceutical composition according to claim 1 which provides a therapeutic benefit to the patient it is administered.
6. The method according to claim 1 wherein the compound is:
(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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 benzoate.

7. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(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 hexanoate .

5

8. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(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 octanoate.

10

9. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(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 phenylacetate.

15

10. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(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 butyrate.

20

11. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(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 propionate.

25

12. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(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 heptanoate.

30

13. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(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-methylpropanoate.

5

14. The method according to claim 1 wherein the compound is:

(8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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
10 rel-cyclopentanecarboxylate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/064296

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/099715 A2 (RETMED PTY LTD; PEYMAN GHOLAM ALI [US]; SANDERS DONALD ROBERT [US] RET) 27 October 2005 (2005-10-27) page 1 - page 2 page 29, paragraph 4 - page 30, paragraph 1 abstract	1-3,5
A	US 3 530 038 A (FLINES JAN DE ET AL) 22 September 1970 (1970-09-22) the whole document	1-5,9



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

12 December 2012

Date of mailing of the international search report

12/03/2013

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/US2012/064296

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

9(completely); 1-5(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/064296

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005099715 A2	27-10-2005	CA 2562356 A1 EP 1755616 A2 JP 2008500282 A US 2005245497 A1 WO 2005099715 A2	27-10-2005 28-02-2007 10-01-2008 03-11-2005 27-10-2005
US 3530038 A	22-09-1970	AT 281311 B BE 697450 A CH 493500 A DE 1618599 A1 DK 125086 B ES 339689 A1 GB 1150955 A IL 27858 A IT 1062300 B NL 6605514 A NO 125818 B SE 335727 B US 3530038 A	11-05-1970 24-10-1967 15-07-1970 27-04-1972 27-12-1972 01-09-1968 07-05-1969 28-09-1972 03-08-1984 26-10-1967 06-11-1972 07-06-1971 22-09-1970

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 9(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 1 or use of compound 1 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

2. claims: 10(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 2 or use of compound 2 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

3. claims: 11(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions or use of compound 3 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

4. claims: 8(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 3 or use of compound 4 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

5. claims: 7(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 5 or use of compound 5 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

6. claims: 6(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 6 or use of compound 6 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

7. claims: 12(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 7 or use of compound 7 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

receptor modulation.

8. claims: 13(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 8 or use of compound 8 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

9. claims: 14(completely); 1-5(partially)

Pharmaceutical compositions comprising compound 9 or use of compound 9 for the treatment of an ocular condition associated with glucocorticoid and or mineralcorticoid receptor modulation.

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y MÉTODOS DE USO DE DERIVADOS DE 4-
PREGENEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONA**

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 INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 4-pregenen-11 β -17-
15 21-triol-3,20-diona y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides (GR, por sus siglas en inglés) y/o los receptores mineralocorticoides (MR, por sus siglas en inglés). La invención se refiere específicamente al uso de estos
20 compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar afecciones oculares asociadas con los receptores de glucocorticoides (GR) y/o los receptores de mineralocorticoides (MR).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agonistas glucocorticoides (GC) representan una clase de compuestos antiinflamatorios que son útiles para tratar
5 múltiples afecciones oculares que incluyen 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
10 bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas (MGD, por sus siglas en inglés), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis,
15 ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia o combinaciones de estos.

20 Un efecto secundario de uso limitativo y que pone en riesgo la visión de terapias tradicionales con agonistas GC (por 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.

- 5 Por lo tanto, la modulación de GC a través de actividad 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

- Se ha descubierto actualmente el uso de un grupo de derivados de 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-diona como receptores
- 15 potentes y selectivos de glucocorticoides (GR) /o los receptores de mineralocorticoides (MR). Como tal, los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR) /o los receptores
- 20 de mineralocorticoides (MR). El término "modulador", tal como se usa en la presente, incluye, de modo no taxativo: agonista, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial y antagonista parcial del receptor.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-diona útiles para tratar una o más afecciones oculares. Los métodos para tratar una o más 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, 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 meibomianas (MGD), 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.

20

La presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno asociado con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR) /o los receptores de mineralocorticoides (MR), que comprende administrar una

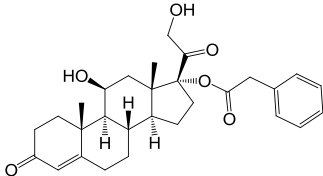
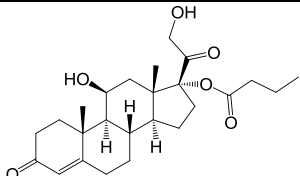
cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un derivado de 4-pregenen-11 β -17-21-triol-3,20-diona. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son por lo tanto útiles en la medicina, por ejemplo, en el

5 tratamiento de seres humanos con enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por la modulación de los receptores de glucocorticoides o de mineralocorticoides.

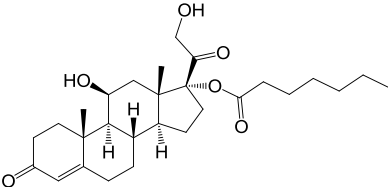
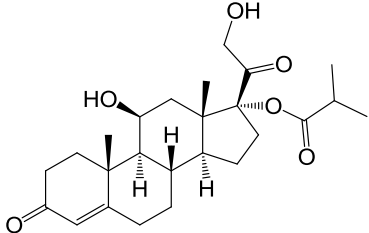
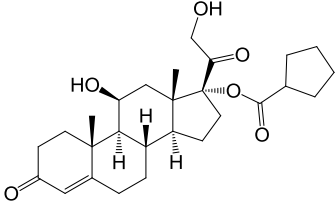
En un aspecto, la invención proporciona una composición

10 farmacéutica de un derivado 4-pregenen-11 β -17-21-triol-3,20-diona seleccionado del grupo de compuestos de la Tabla 1:

Tabla 1

Compuesto	Nombre IUPAC	Estructura
1	Fenilacetato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-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	
2	Butirato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-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	
3	Propionate de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-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	
4	Octanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-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	Hexanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-Glicoloil-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	
6	Benzoato de (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-17-glicoloil-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	
7	Heptanoato 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	
8	2-metilpropanoato 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	
9	Rel-ciclopentanocarboxilato de (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)- 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	

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 terapéuticamente activas, no tóxicas, que los compuestos de
5 Tabla 1 pueden formar.

La forma de la sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que ocurre en su forma libre como una base se puede obtener mediante el tratamiento de la base libre con un ácido
10 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, hidroxiaacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico,
15 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 similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich
20 Stahal & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta - Zúúrich, 2002, 329-345).

La forma de sal de adición de base de un compuesto de la invención 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, 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 Acta - Zúrich, 2002, 329-345).

10 Los compuestos de la invención 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, hidratos, alcoholatos y similares.

15 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, inflamación post quirúrgica, condiciones inflamatorias de la
20 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

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.

5

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
10 cabo, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Tabla 1 o cualquier combinación de estos o sales de estos.

15 En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Tabla 1 en un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar
20 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 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
5 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
10 paciente, la gravedad de la afección ocular y la vía de administración. En algunas instancias, la dosificación se evalúa caso por caso.

En otra modalidad de ejemplo, se proporcionan composiciones
15 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 liposoma y similares, donde la composición resultante
20 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 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, 5 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 10 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 producir el efecto deseado sobre el proceso o enfermedad.

15

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 similares. Sin embargo, otras rutas pueden ser deseables o 20 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 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.

5

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,
10 o jarabes o elixires.

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 más agentes que se
15 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 sabrosas. Los
20 comprimidos que contienen compuestos descritos en la presente mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también se pueden fabricar mediante métodos conocidos.

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.

5 La preparación inyectable estéril también puede ser una 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
10 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,
15 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
20 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.

10

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.

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 venden actualmente sin receta directamente a los consumidores.

Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se 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.

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 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)
5 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
10 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
15 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.

20 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. 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.

5 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

10 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

15 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.

20 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.

5 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
10 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.

15

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
20 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.

5

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 2**.

10

Tabla 2

15

20

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
ingrediente activo	alrededor de 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
regulador de la tonicidad	1-10
amortiguador	0,01-10
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, crema, aceite. Además, los compuestos se pueden formular en implantes intraoculares de liberación sostenida o controlada que comprenden polímeros biodegradables tales como

5 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

10 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

15 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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se debe entender que tanto la descripción general anterior
5 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.

10

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
15 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
20 de mezclas de los mismos en forma convencional. Por ejemplo,
en el caso de isómeros diastereoisoméricos, se puede emplear
separación cromatográfica.

Ejemplo 1**Potencias de Transactivación de Receptor de Glucocorticoides para derivados de 17-éster y Cortisol**

5

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.

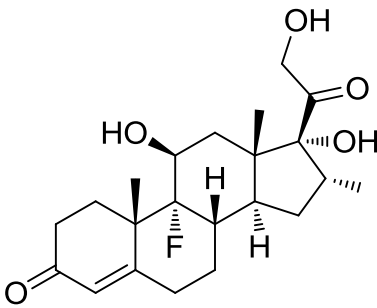
15 Los resultados de un experimento realizado en duplicado para 9 compuestos y el compuesto de control, dexametasona, se resumen en la Tabla 3. Todos los ensayos se realizaron como respuestas a la dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítmica comenzando con una concentración de compuesto 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

20

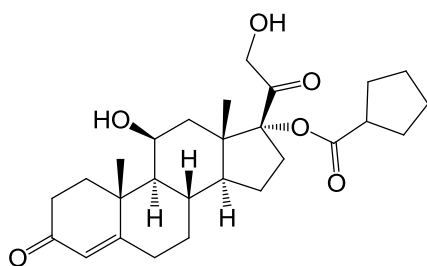
agonismo del receptor mediante compuestos y se puede usar para determinar la potencia y selectividad del compuesto. La reproducibilidad del ensayo se determinó mediante el cálculo de los valores Z' para no tratado versus estimulación máxima. El valor Z' fue mayor que 0,6, lo que indica buena reproducibilidad del formato de ensayo.

Varios compuestos mostraron estimulación dependiente de la dosis de la vía de señalización de GR (Tabla 3). Los compuestos de la Tabla 1 mostraron potencia alrededor de 30 veces mayor en comparación con la molécula original cortisol.

Tabla 3: Potencia del receptor de glucocorticoides. Se muestran los valores de EC_{50} (nM) y Z' para el compuesto de control, dexametasona, y compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

Compuesto	EC_{50} (nM) GR	% de activación a 100 nM	Z'
Dexametasona 	1,05	Compuesto de control	0,87

5

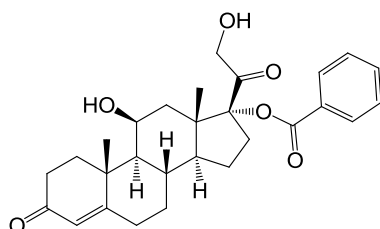


1, 35

88

0, 87

10

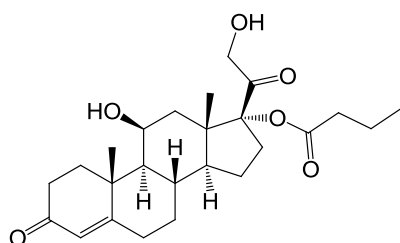


1, 41

85

0, 87

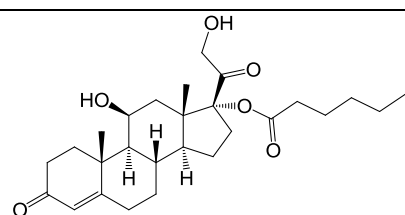
15



1, 97

86

0, 87

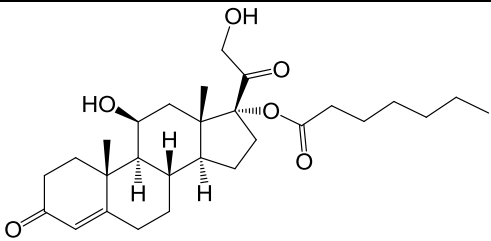
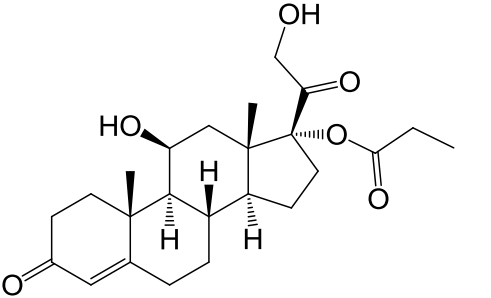
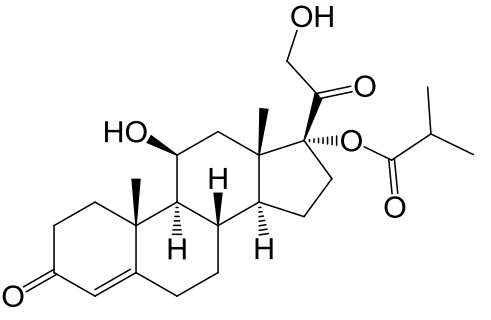
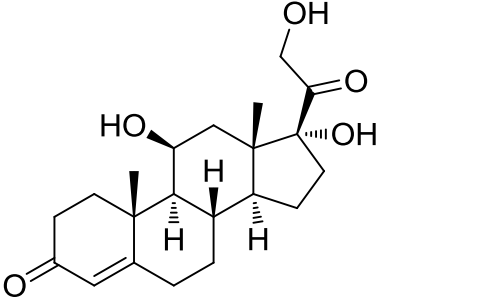


3, 25

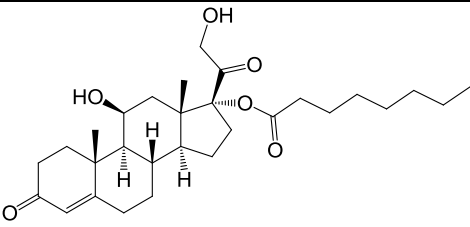
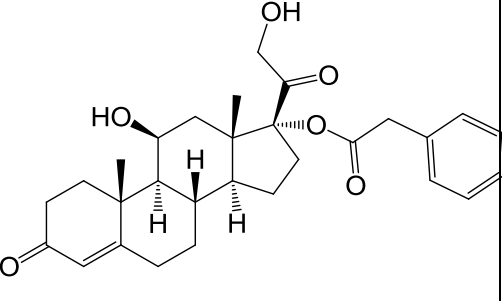
65

0, 87

20

5		6,04	47	0,87
10		6,31	85	0,87
15		7,07	84	0,87
20	 cortisol	41,6	43	0,87

5

	>100	15	0,87
	>100	5	0,87

10

Ejemplo 2

Potencias de Transactivación de Receptor de

15 Mineralocorticoides para derivados de 17-éster y cortisol

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

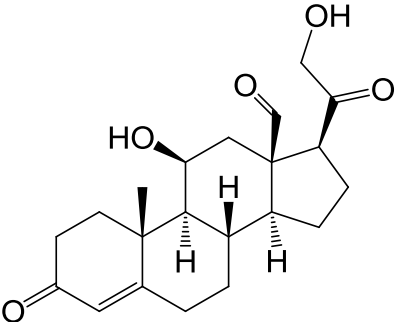
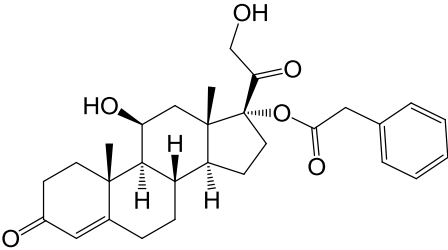
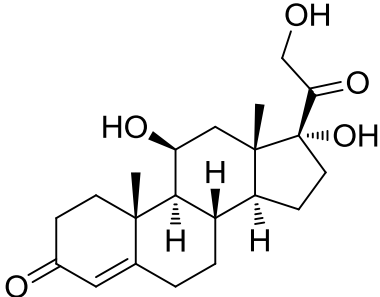
20 línea celular se cotransfectó de forma estable con una construcción de expresión que contiene ADNc de β -lactamasa con el control de la secuencia de activación anterior (UAS, por sus siglas en inglés) de GAL4 y otra construcción de expresión que codifica la proteína de fusión GAL4(DBD)-

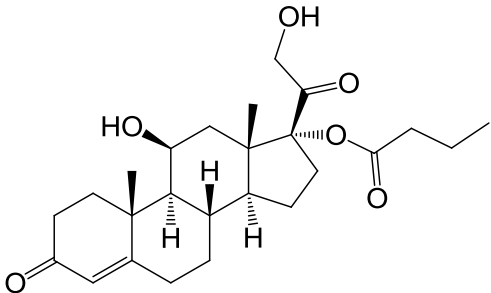
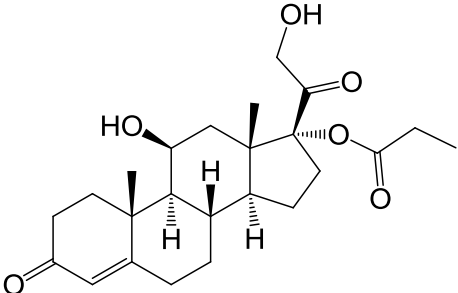
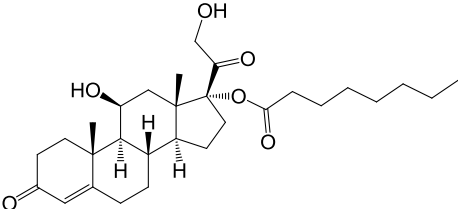
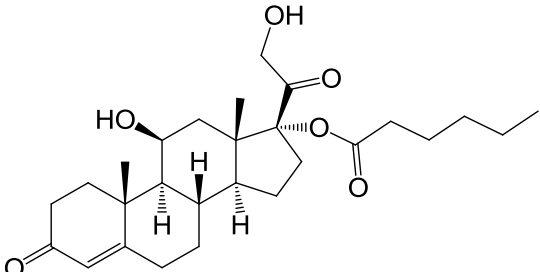
MR(LBD). Los resultados para un experimento realizado en duplicado para 9 compuestos novedosos y el compuesto de control, aldosterona, en modo agonista se resumen en la **Tabla 4**. Todos los ensayos se realizaron como respuestas a la dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítmica comenzando 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 4).

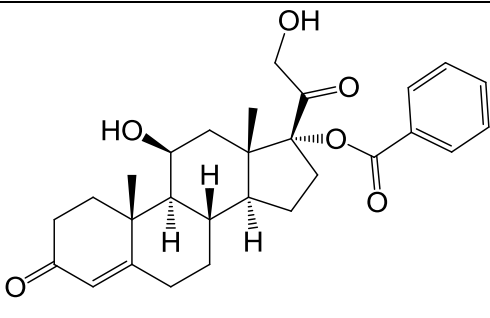
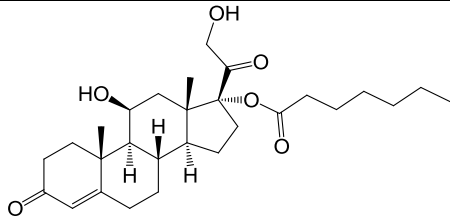
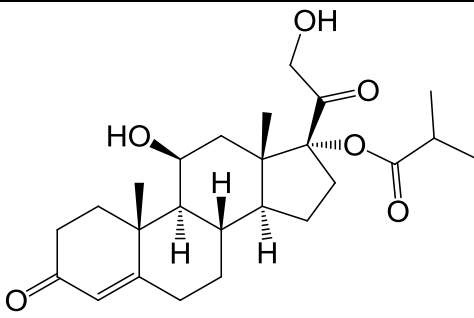
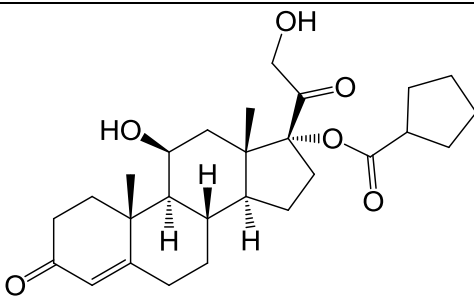
20

Tabla 4. *Potencia del receptor de mineralorticoides.* Se muestran los valores de EC₅₀ (nM) y Z' para el compuesto de control, aldosterona, y todos los 10 compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

Tabla 4

Compuesto	EC50 (nM) GR	% de activación a 100 nM	Z'
Aldosterona 	0,47	Compuesto de control	0,77
	2,85	81	0,77
 cortisol	2,90	75	0,77

5	 <chem>CCCC(=O)O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5CC[C@]6(C)[C@H]3CC=CC(=O)C6</chem>	2,94	77	0,77
10	 <chem>CC(=O)O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5CC[C@]6(C)[C@H]3CC=CC(=O)C6</chem>	3,17	76	0,77
15	 <chem>CCCCCCCC(=O)O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5CC[C@]6(C)[C@H]3CC=CC(=O)C6</chem>	5,27	72	0,77
20	 <chem>CCCCCC(=O)O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5CC[C@]6(C)[C@H]3CC=CC(=O)C6</chem>	5,68	64	0,77

5	 A steroid molecule with a ketone at C3, a double bond at C5, and a hydroxyl group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a CH2 group with a hydroxyl group, and a CH group with a phenyl ester group (O-C(=O)-C6H5).	7,46	62	0,77
10	 A steroid molecule with a ketone at C3, a double bond at C5, and a hydroxyl group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a CH2 group with a hydroxyl group, and a CH group with a hexyl ester group (O-C(=O)-(CH2)5-CH3).	9,29	56	0,77
15	 A steroid molecule with a ketone at C3, a double bond at C5, and a hydroxyl group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a CH2 group with a hydroxyl group, and a CH group with an isobutyl ester group (O-C(=O)-CH2-CH(CH3)2).	15,6	62	0,77
20	 A steroid molecule with a ketone at C3, a double bond at C5, and a hydroxyl group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a CH2 group with a hydroxyl group, and a CH group with a cyclopentyl ester group (O-C(=O)-C5H9).	>100	27	0,77

Ejemplo 3**Tratamiento de presión intraocular elevada**

Un hombre de 58 años visita a su oftalmólogo para un chequeo
5 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.

10

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

15 **Ejemplo 4****Tratamiento de irritación ocular**

Un hombre de 38 años visita a su oftalmólogo quejándose de
una irritación en el ojo derecho. El médico descubre que el
20 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
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 irritación ha desaparecido.

5

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
10 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 en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que
15 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 alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista
20 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 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 sus mediciones de
5 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
10 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 meramente servir como un método taquigráfico para referirse
15 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 presente. Todos los métodos descritos en la presente se
20 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") 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.

5

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
10 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 una de tales inclusiones o eliminaciones, se considera que la
15 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.

20 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 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 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.

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, 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.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para tratar una afección ocular asociada con la modulación del receptor de glucocorticoides y/o
5 mineralocorticoides que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de:

Fenilacetato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicolol-11-
10 hidrox-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-il-

Butirato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicolol-11-
hidrox-10,13-dimetil-3-oxo-

15 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-
ciclopenta[a]fenantren-17-il-

Propionato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicolol-11-
hidrox-10,13-dimetil-3-oxo-

2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-
20 ciclopenta[a]fenantren-17-il-

Octanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicolol-11-
hidrox-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-il-

- Hexanoato 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 Benzoato de (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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;
- Heptanoato 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;
- 10 2-Metilpropanoato 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 y
- rel-ciclopentanocarboxilato de (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-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-
- 15 20 ciclopenta[a]fenantren-17-ilo.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde la afección ocular se selecciona de presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, varias formas de edema macular,
- 25

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 y combinaciones de estos.

10

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde la afección ocular se selecciona de rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, disfunción de las glándulas meibomianas.

15 4. Una composición farmacéutica que comprende un portador y un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para uso oftálmico tópico.

20

La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que proporciona un beneficio terapéutico al paciente al que se le administra.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

Benzoato de (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-17-glicolol-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.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

10 Hexanoato 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 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

Octanoato 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.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

Fenilacetato 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. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

Butirato 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.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

Propionato 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.

20

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es:

Heptanoato 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.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el
5 compuesto es:

2-Metilpropanoato 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.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el
compuesto es:
rel-ciclopentanocarboxilato de (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-
15 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.

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 4-pregnen-11-17-
5 21-triol-3,20-diona y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides (GR) y/o los receptores de mineralocorticoides (MR). La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar afecciones oculares
10 asociadas con los receptores de glucocorticoides (GR) y/o los receptores de mineralocorticoides (MR).

PCT

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

Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 07 October 2013 (07.10.2013)	
Applicant's or agent's file reference 19137PCTAP	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2012/064296	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 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 NEHME, Alissar 27941 Narciso Mission Viejo, California 92692 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 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 Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Vuagniaux Eric e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
--	---

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION 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) 07 October 2013 (07.10.2013)	
Applicant's or agent's file reference 19137PCTAP	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2012/064296	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 US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 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 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 Vuagniaux Eric 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) 07 October 2013 (07.10.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 19137PCTAP	
International application No. PCT/US2012/064296	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 2 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 Vuagniaux Eric
Facsimile No. +41 22 338 70 90	e-mail pt01.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 01

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