



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 585**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

**A61P 27/14** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07841298 .8**

96 Fecha de presentación : **24.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2061444**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54

Título: **Composiciones y métodos para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia.**

30

Prioridad: **11.09.2006 US 843629 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2011**

73

Titular/es: **Bausch & Lomb Incorporated**  
**One Bausch & Lomb Place**  
**Rochester, New York 14604-2701, US**

72

Inventor/es: **Rohrs, Brian, R.;**  
**Comstock, Timothy, L.;**  
**Hu, Zhenze y**  
**Phillips, Gary**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 361 585 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones que se usan para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia como se define en las reivindicaciones. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden agonistas de receptor de gluco-corticoide disociado ("DIGRAs") para el tratamiento, control, reducción, mejora o prevención de la alergia como se define en las reivindicaciones. Más particularmente, la presente invención se refiere a tales composiciones para el tratamiento, control, reducción, mejora o prevención de la alergia ocular como se define en las reivindicaciones.

La alergia es una sobre-reacción del sistema inmunológico corporal frente a sustancias extrañas (conocidas como alérgenos). Las respuestas inflamatorias con mediación del sistema inmunológico se clasifican típicamente en cuatro categorías: I, II, III y IV. Las respuestas alérgicas pertenecen a reacciones de hiper-sensibilidad inmediata de tipo I en las que el cuerpo del individuo se muestra hiper-sensible y desarrolla anti-cuerpos de tipo IgE frente a alérgenos típicos. Los mastocitos constituyen un componente clave en la cascada de respuestas alérgicas. Los mastocitos son células residentes de tejidos conectivos y contienen muchos compuestos alérgénicos distintos en el interior de sus gránulos citoplasmáticos, el más conocido de ellos es la histamina.

La hiper-sensibilidad inmediata da lugar a la siguiente secuencia de eventos: producción de IgE por parte de células B como respuesta al alérgeno, uniendo las moléculas IgE a los receptores FcεRI de la superficie de los mastocitos, interacción del alérgeno de la muestra introducido en último lugar con la IgE unida y activación de los mastocitos y liberación de los mediadores de alergia (un proceso conocido como des-granulación), incluyendo histamina. La histamina dilata los vasos sanguíneos, haciéndolos permeables y activa el endotelio. Esto da lugar a edema local, calentamiento, eritema y atracción y acumulación de otras células inflamatorias en el lugar de liberación de la histamina. La histamina también irrita las terminaciones nerviosas (dando lugar a prurito o dolor).

Otros mediadores inflamatorios liberados por los mastocitos activados incluyen prostaglandinas (tales como prostaglandina D<sub>2</sub> ("PGD<sub>2</sub>"), prostaglandina E<sub>2</sub> ("PGE<sub>2</sub>") y prostaglandina F<sub>2</sub> ("PGF<sub>2</sub>"), leucotrienos (tales como leucotrieno C<sub>4</sub> ("LTC<sub>4</sub>"), leucotrieno D<sub>4</sub> ("LTD<sub>4</sub>"), leucotrieno E<sub>4</sub> ("LTE<sub>4</sub>"), factores quimiotácticos (tales como factores de activación de trombocitos ("PAFs"), glucoproteína C<sub>5a</sub>) y citocinas (tales como IL-1, IL-4, IL-6 y TNF-α). PAFs son potentes factores quimiotácticos y estímulo de la liberación de la enzima lisosómica y de la formación de producto de oxígeno reactivo por parte de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. Además, PAFs aumentan la adhesividad de las células endoteliales sobre los leucocitos, promueven su acumulación en el punto de inflamación. C<sub>5a</sub> es un potente factor quimiotáctico para eosinófilos. TNF-α es la principal citocina pro-inflamatoria, entre cuyas actividades se encuentra la quimiotaxia para eosinófilos. Los eosinófilos adquiridos, cuando son activados, a su vez segregan muchas citocinas tales como IL-3, GM-CSF (factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago), TNF-α e IL-1. Cualquiera de estas citocinas sirve para mejorar y mantener el proceso alérgico inflamatorio. Por ejemplo, IL-3 segregado por eosinófilos puede servir como factor de crecimiento para mastocitos, y de este modo mejorar la liberación de compuestos pro-inflamatorios a partir de los citados mastocitos. Por tanto, una ampliación no controlada del proceso inflamatorio alérgico puede llegar a dañar de forma rápida el tejido del huésped que rodea al punto de inflamación.

Las terapias para la alergia han incluido tradicionalmente anti-histaminas, estabilizadores de mastocitos, fármacos anti-inflamatorios que no contienen esteroides ("NAIDs") para casos moderados y gluco-corticoides para los casos más graves.

Los gluco-corticoides (también denominados "cortico-esteroides") representan uno de los tratamientos clínicos más eficaces para una amplia gama de condiciones inflamatorias, incluyendo la inflamación aguda. No obstante, los fármacos que contienen esteroides pueden presentar efectos secundarios que amenacen la salud integral del paciente. La administración crónica de gluco-corticoides puede conducir a osteoporosis inducida por fármacos, mediante la supresión de la absorción de calcio en el intestino y la inhibición de la formación ósea. Otros efectos secundarios no deseados de la administración crónica de gluco-corticoides incluyen hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia (niveles elevados de triglicéridos) e hipercolesterolemia (niveles elevados de colesterol), debido a los efectos de estos fármacos sobre los procesos metabólicos corporales.

Además, se sabe que determinados gluco-corticoides presentan un mayor potencial para elevar la presión intraocular ("IOP") que otros compuestos de esta clase. Por ejemplo, se sabe que la prednisolona, que es un anti-inflamatorio ocular muy potente, presenta una tendencia mayor a elevar IOP que la fluorometolona, que presenta una actividad anti-inflamatoria ocular moderada. Se sabe también que el riesgo de elevaciones de IOP asociado al uso oftálmico tópico de gluco-corticoides aumenta con el tiempo. En otras palabras, el uso crónico (es decir, el uso de larga duración) de estos agentes aumenta el riesgo de elevaciones significativas de IOP. Por tanto, los gluco-corticoides pueden no resultar apropiados para el tratamiento de larga duración de la alergia de los ojos.

Por tanto, existe una continua necesidad de proporcionar compuestos, composiciones y métodos para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia. Además, también resulta muy deseable proporcionar tales compuestos, composiciones y métodos que al menos tengan pocos o una baja cantidad de efectos secundarios. Además, también resulta muy deseable proporcionar dichos compuestos, composiciones y métodos para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir a alergia de los ojos.

El documento WO 2006/050998 describe derivados de isoquinolina y quinolina con sustitución en posición 5, un método para su producción así como también su uso como anti-inflamatorios.

## 10 Resumen

La presente invención se define en las reivindicaciones. Nótese que las materias-temas que no quedan englobadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención. La presente solicitud desvela compuestos, composiciones y métodos para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia.

En otro aspecto de la presente divulgación, dicha alergia es alergia ocular.

En otro aspecto de la presente divulgación, dicha alergia ocular se escoge entre el grupo que consiste en conjuntivitis alérgica de temporada, conjuntivitis alérgica, querato-conjuntivitis primaveral, querato-conjuntivitis atópica, conjuntivitis de papilas gigantes, conjuntivitis tóxica (o conjuntivitis folicular tóxica), alergia ocular por contacto y sus combinaciones.

En otro aspecto de la presente divulgación, los compuestos o composiciones comprenden un imitador de gluco-corticoide para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia.

Por ejemplo, los compuestos o las composiciones comprenden al menos un medicamento anti-alérgico y un imitador de un gluco-corticoide para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia.

De acuerdo con un ejemplo dicho imitador de gluco-corticoide comprende al menos un agonista de receptor de gluco-corticoide disociado ("DIGRA"), un pro-fármaco, una de sus sales aceptables farmacéuticamente, o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente.

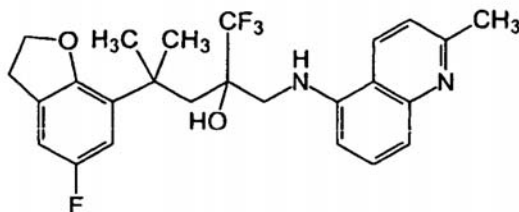
En otro aspecto de la presente divulgación, dicho medicamento anti-alérgico se escoge entre el grupo que consiste en anti-histaminas (incluyendo, sin limitación, compuestos que se unen a histamina (aglutinantes de histamina), antagonistas del receptor H<sub>1</sub>, antagonistas del receptor H<sub>3</sub> y antagonistas del receptor H<sub>4</sub>), antagonistas de leucotrieno, estabilizadores de mastocitos, inmuno-moduladores, agentes anti-IgE y sus combinaciones.

De acuerdo con un ejemplo, la composición de la presente divulgación comprende una formulación tópica; formulación inyectable; o formulación implantable, sistema o dispositivo.

Por ejemplo, la presente divulgación proporciona el uso de una composición para preparar un medicamento para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia. En un ejemplo, el uso comprende administrar una composición que comprende un DIGRA, uno de sus pro-fármaco, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente en el interior de un individuo que requiere dicho tratamiento, control, reducción, mejora o prevención. En otro ejemplo, el uso comprende administrar una composición que comprende (a) al menos un medicamento anti-alérgico y (b) un DIGRA, uno de sus pro-fármaco, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente en el interior de un individuo que requiere dicho tratamiento, control, reducción, mejora o prevención.

De acuerdo con otro ejemplo, la presente divulgación proporciona el uso de una composición para la preparación de un medicamento para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia ocular. El uso comprende aplicar de forma tópica al ojo afectado una composición que comprende (a) al menos un medicamento anti-alérgico y (b) un DIGRA, uno de sus pro-fármaco, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente en el interior de un individuo que requiere dicho tratamiento, control, reducción, mejora o prevención.

La presente invención proporciona el uso de: (a) un agonista de receptor de gluco-corticoide disociado ("DIGRA"), una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; y (b) un medicamento anti-alérgico, en cantidades eficaces para la preparación de un medicamento para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia ocular en un sujeto, en el que DIGRA presenta la Fórmula IV



(IV),

5 en la que dicha alergia se escoge entre el grupo que consiste en conjuntivitis alérgica de temporada, conjuntivitis alérgica, querato-conjuntivitis primaveral, querato-conjuntivitis atópica, conjuntivitis de papilas gigantes, conjuntivitis tóxica, alergia ocular por contacto y sus combinaciones, y en la que el medicamento anti-alérgico se escoge entre el grupo que consiste en anti-histaminas, antagonistas del receptor H<sub>1</sub>, antagonistas del receptor H<sub>3</sub> y antagonistas del receptor H<sub>4</sub>, antagonistas de leucotrieno, estabilizadores de mastocitos, inmuno-moduladores, agentes anti-IgE y sus combinaciones.

10 En otro aspecto, el uso de la presente invención comprende además un agente anti-inflamatorio adicional que se escoge entre el grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios que no contienen esteroides ("NSAIDs"), ligandos de receptor activado por proliferador de peroxisoma ("PPAR"), antagonistas de citocinas pro-inflamatorias, inhibidores de citocinas pro-inflamatorias, inhibidores de sintasa de óxido nítrico, sus combinaciones y sus mezclas.

15 Otras características y ventajas de la presente divulgación resultarán evidentes a partir de la siguiente memoria descriptiva detallada y de las reivindicaciones.

#### Descripción detallada

20 La presente invención se define en las reivindicaciones.

Nótese que las materias-temas que no quedan englobadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

25 Según se usa en el presente documento, el agonista de receptor de gluco-corticoide dissociado ("DIGRA") es un compuesto que es capaz de unirse al receptor de gluco-corticoide (que es un polipéptido) y, después de la unión, es capaz de producir cantidades diferenciadas de trans-represión y trans-activación de la expresión genética. En ocasiones, un compuesto que se une a un polipéptido se denomina ligando en el presente documento.

30 Según se usa en el presente documento, el término "alquilo" o la expresión "grupo alquilo" significa un grupo monovalente de hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que puede estar sustituido o no sustituido. El grupo puede estar parcialmente o completamente sustituido con átomos de halógeno (F, Cl, Br o I). Ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y similares. Se puede abreviar como "Alk".

35 Según se usa en el presente documento, el término "alqueno" o la expresión "grupo alqueno" significa un radical monovalente de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término queda ejemplificado por grupos tales como etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, decenilo y similares.

40 Según se usa en el presente documento, el término "alquino" o la expresión "grupo alquino" significa un radical monovalente de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término queda ejemplificado por grupos tales como etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo, decinilo y similares.

45 Según se usa en el presente documento, el término "alqueno" o la expresión "grupo alqueno" significa un radical divalente de hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término queda ejemplificado por medio de grupos tales como metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares, y de manera alternativa o equivalente puede quedar denotado en el presente documento como "-(alquilo)-".

50 El término "alqueno" o la expresión "grupo alqueno" significa un radical divalente de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El término queda ejemplificado por grupos tales como etenileno, propenileno, n-butenileno y similares, y de manera alternativa o equivalente puede quedar denotado en el presente documento como "-(alqueno)-".

El término “alquinileno” o la expresión “grupo alquinileno” significa un radical divalente de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término queda ejemplificado por grupos tales como etinileno, propinileno, n-butinileno, 2-butinileno, 3-metilbutinileno, n-pentinileno, heptinileno, octinileno, decinileno y similares, y de manera alternativa o equivalente puede quedar denotado en el presente documento como “-(alquinilo)-”.

Según se usa en el presente documento, el término “arilo” o la expresión “grupo arilo” significa un radical divalente o monovalente carbocíclico aromático de 5 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo o fenileno), anillos condensados múltiples (por ejemplo, naftilo o antranilo) o anillos múltiples con puente (por ejemplo, bifenilo). A menos que se especifique lo contrario, el anillo arilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono apropiado lo que da lugar a una estructura estable y, si existe sustitución, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono apropiado lo que da lugar a una estructura estable. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo y similares. Puede abreviarse como “Ar”.

El término “heteroarilo” o la expresión “grupo heteroarilo” significa un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, aromático y estable que puede comprender uno o más anillo(s) con puente, preferentemente un radical bicíclico de 7 a 10 miembros o monocíclico de 5 a 7 miembros, que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo(s) que se escogen de forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de los heteroátomos de azufre puede estar oxidado de manera opcional y cualquier de los átomos de nitrógeno puede estar oxidado de manera opcional o puede estar cuaternizado. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo apropiado o átomo de carbono lo que da lugar a una estructura estable y, si existe sustitución, puede estar sustituido en cualquiera de los heteroátomos apropiados o de los átomos de carbono lo que da lugar a una estructura estable. Ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, bezooxazolilo, benzoxacinilo, benzoxazinolilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, benzisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizínilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cinnolinilo, azacinnolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahydro-naftiridinilo, pteridinilo, carbazoilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

El término “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocíclico” o las expresiones “grupo heterociclo”, “grupo heterociclilo” o grupo “heterocíclico” significan un anillo monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, no aromático y estable que puede comprender uno o más anillo(s) fusionados o con puente, preferentemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a tres heteroátomos en al menos un anillo que se escogen de forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de los heteroátomos de azufre puede estar oxidado de manera opcional y cualquiera de los átomos de nitrógeno puede estar oxidado de manera opcional o cuaternizado. Según se usa en el presente documento, el grupo heterociclilo excluye grupos heteroacicloalquilo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquinilo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterociclilo puede estar unido en cualquier heteroátomo apropiado o átomo de carbono lo que da lugar a una estructura estable y, si existe sustitución, puede estar sustituida en cualquier heteroátomo apropiado o átomo de carbono lo que da lugar a una estructura estable. Ejemplos no limitantes de heterociclos incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahydrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo y similares.

El término “cicloalquilo” o la expresión “grupo cicloalquilo” significa un radical monovalente policíclico o monocíclico de 3 a 15 miembros, saturado, alifático y estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillo(s) fusionados o con puente, preferentemente un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono lo que da lugar a una estructura estable y, si existe sustitución, puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de carbonos apropiados lo que da lugar a una estructura estable. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, norbornilo, adamantilo, tetrahydro-naftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares.

El término “cicloalquenilo” o la expresión “grupo cicloalquenilo” significa un radical monovalente policíclico o monocíclico de 5 a 15 miembros, alifático y estable que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que pueden comprender uno o más anillo(s) fusionados o con puente, preferentemente un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo cicloalquenilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable y, si existe sustitución, puede estar sustituido en cualquier átomo de

carbono apropiado lo que da lugar a una estructura estable. Grupos cicloalqueno estables incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, norbornenilo, 2-metilciclopentenilo, 2-metilciclooctenilo y similares.

5 El término "cicloalquinilo" o la expresión "grupo cicloalquinilo" significa un radical monovalente policíclico o monocíclico de 8 a 15 miembros, alifático y estable que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que  
 10 consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que pueden comprender uno o más anillo(s) fusionados o con puente, preferentemente un anillo bicíclico de 12 a 15 miembros o un anillo monocíclico de 8 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo cicloalquinilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable y, si existe sustitución, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono apropiado lo que da lugar a una estructura estable. Grupos cicloalquinilo estables incluyen ciclooctinilo, ciclononinilo, ciclodecinilo, 2-metilciclooctinilo y similares.

15 El término "carbociclo" o "grupo carbocíclico" significa un radical divalente o monovalente policíclico o monocíclico de 3 a 15 miembros, alifático y estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos fusionados o con puente, preferentemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el carbociclo puede estar unido a cualquier átomo de carbono lo que da lugar a una estructura estable y, si existe sustitución, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono apropiado lo que da lugar a una estructura estable. El término comprende cicloalquilo (incluyendo espiro cicloalquilo), cicloalquilenilo, cicloalqueno, cicloalquilenilo, cicloalquinilo, cicloalquilenilo y similares.

20 Los términos "heterocicloalquilo", "heterocicloalqueno" y "heterocicloalquinilo" significan grupo cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquinilo, respectivamente, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, respectivamente.

Los gluco-corticoides ("GCs") se encuentran entre los fármacos más potentes que se usan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y alérgicas o de procesos inflamatorios que proceden de infecciones. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, con frecuencia se asocia el tratamiento a largo plazo usando GCs con numerosos efectos secundarios adversos, tales como diabetes, osteoporosis, hipertensión, glaucoma o cataratas. Estos efectos secundarios, así como otras manifestaciones fisiológicas, constituyen resultados de la expresión aberrante de genes responsables de dichas enfermedades. La investigación llevada a cabo durante la última década han proporcionado nuevos e importantes enfoques, sobre la base molecular, de las acciones con mediación de GCs sobre la expresión de genes sensibles a GC. Los GCs ejercen la mayoría de los efectos genómicos por medio de la unión al receptor GC citoplasmático ("GR"). La unión de GC a GR induce la traslocación del complejo GC-GR hasta el núcleo celular, donde modular la transcripción genética a través de un modo de regulación bien positivo (trans-activación) o negativo (trans-represión). Existe una creciente evidencia de que tanto los efectos beneficiosos como los no deseados del tratamiento con GC son el resultado de niveles de expresión no diferenciados de estos dos mecanismos; en otras palabras, transcurren con niveles similares de eficacia. Aunque todavía no ha resultado posible adivinar los aspectos más críticos de la acción de GCs en enfermedades inflamatorias crónicas, existe evidencia de que es probable que los efectos inhibidores de GCs sobre la síntesis de citocinas sean de particular importancia. GCs inhiben la transcripción, a través del mecanismo de trans-represión, de varias citocinas que son importantes en enfermedades inflamatorias, incluyendo IL-1 $\beta$  (interleucina -1 $\beta$ ), IL-2, IL-2, IL-6, IL-11, TNF- $\alpha$  (factor- $\alpha$  de necrosis tumoral), GM-CSF (factor estimulador de colonia de granulocito-macrófago) y quimiocinas que atraen las células inflamatorias hasta el punto de inflamación, incluyendo IL-8, RANTES, MCP-1 (proteína-1 quimiotáctica de monocito), MCP-3, MCP-4, MIP-1 $\alpha$  (macrófago-proteína-1 $\alpha$  inflamatoria) y eotaxina. P.J. Barnes, Clin. Sci., Vol. 94, 557-572 (1998). Por otra parte, existe una evidencia persuasiva de que GCs aumentan la síntesis de I $\kappa$ B $\alpha$ , que son proteínas que presentan efectos inhibidores sobre los factores de transcripción pro-inflamatorios NF- $\kappa$ B. Estos factores de transcripción pro-inflamatorios regulan la expresión de los genes que codifican muchas proteínas inflamatorias, tales como citocinas, enzimas inflamatorias, moléculas de adhesión y receptores inflamatorios. S. Wissink et al., Mol. Endocrinol., Vol. 12, N $^{\circ}$ . 3 354-363 (1998); P. J. Barnes and M. Karin, New Engl. J. Med., Vol 336, 1066-1077 (1997). De esta forma, las funciones de trans-represión y trans-activación de GCs dirigidas a genes diferentes producen el efecto beneficioso de la inhibición inflamatoria. Por otra parte, parece que la diabetes inducida por esteroides y el glaucoma están producidos por la acción de trans-activación de GCs sobre genes responsables de estas enfermedades. H. Schäcke et al., Pharmacol. Ther., Vol. 96, 23-43 (2002). De este modo, mientras la trans-activación de determinados genes por parte de GCs produce efectos beneficiosos, la trans-activación de otros genes por parte de los mismos GCs puede producir efectos secundarios no deseados, uno de los cuales es el glaucoma. Por tanto, GCs no podrían emplearse para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su evolución. Por consiguiente, resulta muy deseable proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas que produzcan niveles diferenciados de actividad de trans-activación y trans-represión sobre genes sensibles a GC para el tratamiento o la prevención de glaucoma o de su evolución.

65 En general, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia en un individuo.

La presente solicitud divulga compuestos y composiciones para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la

alergia ocular en un individuo.

Por ejemplo, tales compuestos y composiciones pueden proporcionar un efectos anti-alérgico, o tales compuestos y composiciones pueden proporcionar efectos anti-alérgicos y anti-inflamatorios.

Además, la presente solicitud desvela compuestos o composiciones que comprenden al menos un imitador de un gluco-corticoide. Según se usa en el presente documento, un imitador de gluco-corticoide es o comprende un compuesto que exhibe o produce un efecto fisiológico beneficioso similar al gluco-corticoide.

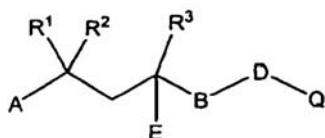
Por ejemplo, los compuestos o composiciones pueden comprender al menos un medicamento anti-alérgico y un imitador de un gluco-corticoide.

Los compuestos o composiciones pueden comprender al menos un agonista de receptor de gluco-corticoide disociado ("DIGRA"). Según se usa en el presente documento, el DIGRA puede comprender cualquier enantiómero de la molécula o de la mezcla racémica de enantiómeros, o puede comprender una sal aceptable farmacéuticamente, o un éster aceptable farmacéuticamente de al menos un DIGRA.

La presente solicitud desvela compuestos o composiciones que comprenden (a) una medicamento anti-alérgico; (b) un DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptable farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptable farmacéuticamente; y (c) un agente anti-inflamatorio distinto de DIGRA, dicho pro-fármaco suyo, dicha sal aceptable farmacéuticamente suya y dicho éster aceptable farmacéuticamente suyo. Ejemplos de dichos agentes anti-inflamatorios se desvelan a continuación en el presente documento.

Por ejemplo, el medicamento anti-alérgico se escoge entre el grupo que consiste en anti-histaminas (incluyendo, sin limitación, aglutinantes de histamina, antagonistas de receptor-H<sub>1</sub>, antagonistas de receptor-H<sub>3</sub>, antagonistas de receptor-H<sub>4</sub>), antagonistas de leucotrieno, estabilizadores de mastocitos, inmuno-moduladores, agentes anti-IgE y sus combinaciones. Ejemplos de estos materiales se desvelan a continuación en el presente documento.

Por ejemplo, DIGRA puede presentar la Fórmula I.



en la que A y Q se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo sustituidos y no sustituidos, grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos y grupos cicloalquenoilo y heterocicloalquenoilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquinilo y heterocicloalquinilo sustituidos o no sustituidos y grupos heterocíclicos sustituidos o no sustituidos; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineales o ramificados no sustituidos (alternativamente, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineales o ramificados sustituidos (de manera alternativa, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> no sustituidos y grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> sustituidos (de manera alternativa C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>3</sup> se escoge entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineales o ramificados no sustituidos (alternativamente, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineales o ramificados sustituidos (de manera alternativa, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> no sustituidos (de manera alternativa, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> sustituidos (de manera alternativa, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterocíclicos;

B comprende un carbonilo, amino, hidrocarburo divalente o grupo heterohidrocarburo; E es un grupo hidroxilo o amino; y D está ausente o comprende un grupo carbonilo, -NH- o -NR', en el que R' comprende un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineal o ramificado sustituido o no sustituido (de manera alternativa, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos pueden formar un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> sustituido o no sustituido.

B puede comprender uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

De igual forma, B puede comprender un alquilenarbonilo, alquilenoxicarbonilo, alquilenarboniloxi, alquilenoxicarbonilamino, alquilenamino, alquilenilcarbonilo, alquileniloxicarbonilo, alquilenilcarboniloxi, alquileniloxicarbonilamino, alquilenilamino, alquinenilcarbonilo, alquineniloxicarbonilo, alquinenilcarboniloxi, alquineniloxicarbonilamino, alquinenilamino, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo o grupo ureido.

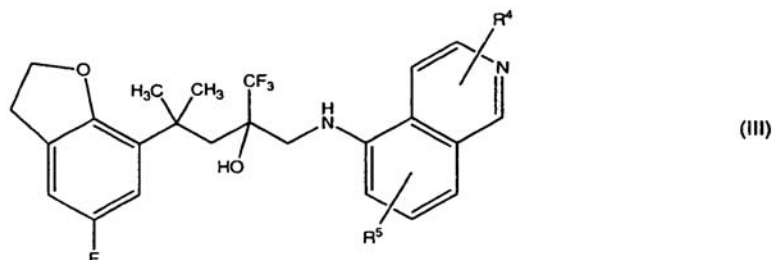
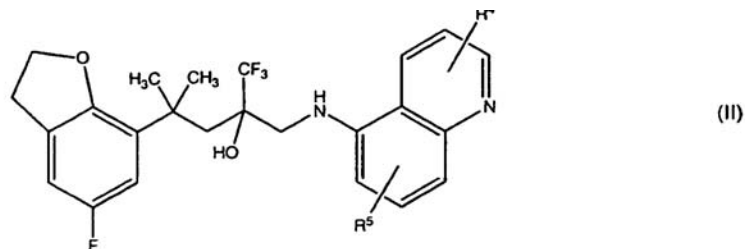
A y Q se pueden escoge de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sustituidos con al menos un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxilo o grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (de manera alternativa, grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en

grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituidos y no sustituidos (preferentemente, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (de manera alternativa, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); D es un grupo -NH- o -NR', en el que R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (preferentemente, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y E es el grupo hidroxilo.

5 Por ejemplo, A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituidos o no sustituidos (preferentemente, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R<sup>3</sup> comprende un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> completamente halogenado (preferentemente, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> completamente halogenado; más  
10 preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> completamente halogenado).

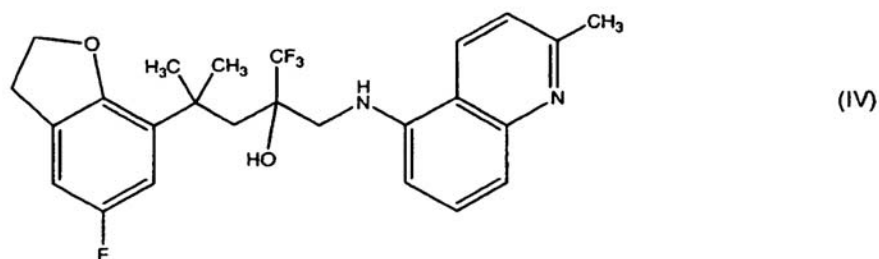
De acuerdo con otro ejemplo, A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituidos o no sustituidos; B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R<sup>3</sup> comprende un grupo trifluorometilo.  
15

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula II o III.



20 en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (de manera alternativa, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineales o ramificados no sustituidos (de manera alternativa, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineales o ramificados sustituidos (de  
25 manera alternativa, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); grupos alquilo cíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> no sustituidos (de manera alternativa, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y grupos alquilo cíclicos sustituidos C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (de manera alternativa, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>).

En una realización, dicho al menos un DIGRA presenta la Fórmula IV.



30 Los métodos para preparar los compuestos de Fórmula I, II, III ó IV se divulgan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 6.897.224; 6.903.215; 6.690.581. Otros métodos para preparar dichos compuestos también se pueden encontrar en la solicitud de patente de EE.UU. 2006/0116396 o en la solicitud de patente PCT WO 2006/050998 A1.  
35



Ejemplos de compuestos de Fórmula I incluyen 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino] isoquinol-1(2H)-ona, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina, 5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2-[1H]-ona, 6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1-[2h]-ona y sus enantiómeros.

Por ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que bien el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es un grupo trifluorometilo;
- (d) B es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo, y
- (g) Q es un grupo azaindolilo sustituido de manera opcional e independiente con uno o tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de Q es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro o amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona; en el que cada grupo de sustituyentes de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino y trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)petano-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)petano-2-ol y 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol.

De acuerdo con otro ejemplo dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano,

trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que bien el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de

- 5 (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono se encuentran unidos de forma común para dar lugar a la formación de un anillo espiro cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;
- (c) B es metileno o un grupo carbonilo;
- 10 (d) R<sup>3</sup> es carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o heteroarilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera independiente y opcional con uno a tres grupos sustituyentes;
- (e) D es el grupo -NH-;
- (f) E es el grupo hidroxilo, y
- 15 (g) Q comprende una bezoxazinona metilada.

Ejemplos de estos compuestos incluyen (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida de ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida de ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida de ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida de ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida de ácido 2-bencil-4-metil-4-metilpentanoico; y (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-6-il)amida de ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metilpentanoico.

25 De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que bien el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de
- 30 azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono se encuentran unidos de forma común para dar lugar a la formación de un anillo espiro cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es un grupo trifluorometilo;
- (d) B es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;
- 45 (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo, y
- (g) Q es un grupo arilo o heteroarilo con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona; en el que cada grupo de sustituyentes de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo, silaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, carboxilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que en el que el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de manera
- 50 opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, y trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 2-(3,5-difluorobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-bifenil-4-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-dimetilbencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3-bromobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-diclorobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-bis-

trifluorometilbencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]benzocitrilo; 2-(3,5-dibromobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- 10 (a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en
- 15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- 20 (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono se encuentran unidos de forma común para dar lugar a la formación de un anillo espiro cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es un grupo trifluorometilo;
- 25 (d) B es el grupo carbonilo o grupo metileno, que está sustituido de forma independiente y opcional con uno o dos grupos sustituyentes que se escogen entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo y halógeno;;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo o grupo amino en el que el átomo de nitrógeno está mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y
- 30 (g) Q comprende pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, 1H-piridin-4-ona, 1H-piridin-2-ona, 1H-piridin-4-ilidenamina, 1H-quinolin-4-ilidenamina, pirano, tetrahidropirano, 1,4-diazepano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-4-ona, tetrahidroisoquinolina, decahidroisoquinolina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-indol, cromano, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin, 4H-benzo[1,4]tiiazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiiazina, 1,2-dihidrobencod[1,3]oxazin-4-ona, 3,4-dihidrobencod[1,4]oxazin-4-ona, 3H-quinolin-4-ona, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-[1,5]naftidrin-4-ona, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,5]naftidrin-4-ona, 2,3-dihidro-1H-[1,5]naftidrin-4-ona, 1,2-dihidropirido[3,2-d]oxazin-4-ona, pirrolo[3,4-c]piridin-1,3-diona, 1,2-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-3-ona o un grupo tetrahidro[b][1,4]diazepinona, cada uno de ellos sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de Q es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona; en el que cada grupo de sustituyentes de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino en el que en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>.

55 Ejemplos de estos compuestos incluyen 2-(2,6-dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-fenil-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona;

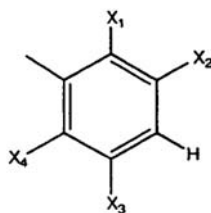
5 hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(6-brombenzol[1,3]dioxo-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(4-hidroxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-hidroxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(3-piridin-3-ilfenil)-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 4-metoxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetil)butil]benzaldehido; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-furan-3-il-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[3,3,3-trifluoro-2-(6-fluoro-4-metilcroman-4-ilmetil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-{3-[1-(metoximino)etilfenil]-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-{3-(1-hidroximino)etilfenil}-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenil]-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftidrin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-ilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-hidroximetil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1H-quinolin-4-ona; 6-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2-difluorometoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-isopropoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-etoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,2-dihidroindazol-3-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometilhexil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 8-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonyl-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 7-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 3-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonyl-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-il-4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 2-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ<sup>6</sup>-benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,3-dihidrobenc[1,4]oxazin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-[1,5]naftidrin-1-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,2-dihidroindazol-3-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-1λ<sup>4</sup>-benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona y 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona.

65 Por ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, B, D, E y Q tienen los significados

divulgados anteriormente y  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo  $C_1-C_8$ , carboxi, alcóxicarbonilo, arilo-alquilo  $C_1-C_8$ , arilo-haloalquilo  $C_1-C_8$ , heterociclilo-alquilo  $C_1-C_8$ , heteroarilo-alquilo  $C_1-C_8$ , carbociclo-alquenilo  $C_2-C_8$ , arilo-alquenilo  $C_1-C_8$ , heterociclilo-alquenilo  $C_2-C_8$  o heteroarilo-alquenilo  $C_1-C_8$ , cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de  $R^3$  es de manera independiente alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , fenilo, alcoxi  $C_1-C_5$ , fenoxi, alcanilo  $C_1-C_5$ , aroilo, alcóxicarbonilo  $C_1-C_5$ , alcanilo  $C_1-C_5$ , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_1-C_5$ , dialquilaminocarbonilo  $C_1-C_5$ , alcanoilamino  $C_1-C_5$ , alcóxicarbonilamino  $C_1-C_5$ , alquilsulfonilamino  $C_1-C_5$ , alquilaminosulfonilo  $C_1-C_5$ , dialquilaminosulfonilo  $C_1-C_5$ , halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo  $C_1-C_5$ , ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo  $C_1-C_5$ , alquiltio  $C_1-C_5$  en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona; en el que cada  $R^3$  no puede ser trifluorometilo.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo  $C_5-C_{15}$ , cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_1-C_5$ , alquinilo  $C_1-C_5$ , alcanilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , arilo, acilo, alcóxicarbonilo  $C_1-C_5$ , aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_1-C_5$ , dialquilaminocarbonilo  $C_1-C_5$ , alcanoilamino  $C_1-C_5$ , alcóxicarbonilamino  $C_1-C_5$ , alquilsulfonilamino  $C_1-C_5$ , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo  $C_1-C_5$ , dialquilaminosulfonilo  $C_1-C_5$ , halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo  $C_1-C_5$  o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo  $C_1-C_5$ , alquiltio  $C_1-C_5$  en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b)  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_5$ , o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de carbono se encuentran unidos de forma común para dar lugar a la formación de un anillo espiro cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;
- (c)  $R^3$  es un grupo trifluorometilo;
- (d) B es el grupo carbonilo;
- (e) D es el grupo  $-NH-$ ;
- (f) E es el grupo hidroxilo; y
- (g) Q comprende un grupo fenilo sustituido de manera opcional que tiene la fórmula



- en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  se escogen cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , alcoxi  $C_1-C_5$ , alquiltio  $C_1-C_5$  en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, alcanilo  $C_1-C_5$ , alcóxicarbonilo  $C_1-C_5$ , aciloxi  $C_1-C_5$ , alcanolamino  $C_1-C_5$ , carbamoiloxi  $C_1-C_5$ , urea, arilo y amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- y disustituido de manera opcional e independiente por alquilo  $C_1-C_5$ , y en el que dicho grupo arilo está sustituido de manera opcional por uno o más grupos hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_5$ , y en el que cada átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar sustituido de manera independiente por alquilo  $C_1-C_5$ ; o Q es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo que se escogen de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen en el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , alquinilo  $C_2-C_5$ , alcoxi  $C_1-C_5$ , alquiltio  $C_1-C_5$  en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, alcanilo  $C_1-C_5$ , alcóxicarbonilo  $C_1-C_5$ , aciloxi  $C_1-C_5$ , alcanolamino  $C_1-C_5$ , carbamoiloxi  $C_1-C_5$ , urea, arilo sustituido de manera opcional por uno o más grupos hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_5$ , y amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido de manera independiente por alquilo  $C_1-C_5$ , y en el que cualquier átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar sustituido de manera independiente por alquilo  $C_1-C_5$ .

Ejemplos de estos compuestos incluyen (3,5-dicloro-fenil)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (3-cloro-fenil)-amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (2-cloro-fenil)-amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-

	trifluorometilpentanoico;	(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
	trifluorometilpentanoico;	(2,6-dicloro-piridin-4-il)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
	trifluorometilpentanoico;	(2,3-dicloro-fenil)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
5	trifluorometilpentanoico;	(3,5-dimetilfenil)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
	trifluorometilpentanoico;	(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
	trifluorometilpentanoico;	(2,5-dicloro-fenil)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
	trifluorometilpentanoico;	(3-bromo-fenil)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
	trifluorometilpentanoico;	(3,5-difluoro-fenil)-amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
10	trifluorometilpentanoico y	(3,5-dibromo-fenil)amida de ácido	4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
	trifluorometilpentanoico.		

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o heteroarilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de R<sup>3</sup> es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenoxi, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona; en el que cada R<sup>3</sup> no puede ser trifluorometilo;
- (d) B es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres átomos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo; y
- (g) Q comprende un grupo azaindoilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de Q es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometilitio, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino o trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol]; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-

c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]-[3-metilpiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]-[2-fluoropiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; y 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]-[2-trifluorometilpiridin]-2-ilmetil)butil]fenol.

15 Por ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en el que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono se encuentran unidos de forma común para dar lugar a la formación de un anillo espiro cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es un grupo trifluorometilo;
- (d) B es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenileno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alquinileno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquili C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxi, halógeno, amino u oxo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxi; y
- (g) Q comprende un grupo heteroarilo sustituido de manera opcional e independiente con uno o tres grupos de sustituyentes, que se escoge de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo, silanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, carboxi, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, amino, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que en el que el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de manera opcional con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 4-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-pirimidin-5-il-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-pirimidin-5-il-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)petan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(5,7-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-

metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrololo[3,2-c]pirimidin-6-ilmetil)pentano-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tienol[2,3-d]piridazin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrololo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metil-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrololo[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(4,6-dimetil-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5H-pirrololo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5H-pirrololo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrololo[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(5,7-dicloro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-isopropoxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metoxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-trifluoro-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-isopropoxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(7-fluoro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-dimetilamino-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-piperidin-1-il-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-morfolin-4-il-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-piperidin-1-il-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etoxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-(5-benciloxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(5-benciloxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[5-(metilamino)-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-amino-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(6-amino-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-amino-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-metilamino-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; cloruro de 7-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-7-ilo; cloruro de 5-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-metil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-6-ilo; 4-(5-bromo-2,3-dibenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrololo[2,3-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-oxi-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrololo[2,3-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 2-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-indazol-1-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilpentil)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil-1,4-metilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-1-furo-[2,3-c]piridin-2-ilmetil-2,4-dimetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(3-dimetilaminoetil-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrololo[3,2-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrololo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo[3,2-c]piridin-2-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pirrololo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-pirrololo[3,2-b]piridin-1-ilmetilbutil)fenol; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; dimetilamida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-



indol-6-il)morfolin-4-ilmetanona; dimetilamida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-il)morfolin-4-ilmetanona; amida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; amida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-nitro-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrilo; N-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}acetamida; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-(7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]fenol; 2-[4-(3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 2-trimetilsilaniléster de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; 2-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrilo; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}piperidin-1-ilmetanona; metilamida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; 1-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}piperidin-4-ona; (2-hidroxietil)amida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona; cianometilamida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; éster metílico de ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}amino)acético; carbamoilmetilamida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; éster metílico de ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}amino)butírico; ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}amino)acético; ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}amino)butírico; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; amida de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; dimetilamida de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; cianometilamida de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; 12-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}morfolin-4-ilmetanona; amida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}morfolin-4-ilmetanona; 2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-triflorometilpentil)-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-quinolin-4-ilmetilhexan-2-ol; 2-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-metilsulfanil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilsulfanilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; dimetilamida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-sulfónico; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(5-fenil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-tercbutil-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-isopropilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-hidroxi-2,4-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-tercbutil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-o-tolipentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-m-tolipentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)fenol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorofenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(4-trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(4-trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-

5 ilmetilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-pentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(2-difluorometoxi-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,3a-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-dihidropirrol[3,2-c]piridin-4,6-diona; 6-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(6-metoxi-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-dihidropirrol[3,2-c]piridin-4,6-diona; 6-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diona; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-2-(1H-pirrol[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}fenilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il}fenilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}furan-2-ilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il}fruran-2-ilmetanona; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-piridin-2-ilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-piridin-4-il-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 1,1,1-trifluoro-4,4-dimetil-5-fenil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-piridin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]fenol; 2-[3-(2-bromopiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 2-(6,8-dimetilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]piridin-2-carbonitrilo; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinitrilo; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]quinolin-2-ol; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrilo; 2-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[3-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 2-[3-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-m-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metilquinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(2-metilquinolin-4-ilmetil)butil]fenol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(7-metilquinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorofenol y 2-(5,7-dimetilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol.

Por ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

55 (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;

- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o heteroarilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de R<sup>3</sup> es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenoxi, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona; en el que cada R<sup>3</sup> no puede ser trifluorometilo;
- (d) B es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres átomos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo; y
- (g) Q comprende un grupo heteroarilo sustituido de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de manera independiente en el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo, silaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, carboxi, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que en el que el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de forma opcional con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; éster metílico de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dimetil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ol; 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 2(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5,5-trimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclobutil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-in-3-ol; 1-fluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2,2-difluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilhexan-3-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5,5-trimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol, 2-(1-fluorociclopropil)-4-

(4-fluorofenil)-4-metil-1-quinolin-4-ilpentan-2-ol; 2-[4,4-difluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]-4-fluorofenol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5,5-trimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5,5-trimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5,5-trimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-bromo-1H-indol-2-ilmetil)-1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metilpentan-2-ol y 2-[2-difluorometil-2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoililo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, en el que uno o ambos se encuentran sustituidos de forma independiente con hidróxido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta una sulfóxido o una sulfona, amino en el que el átomo de nitrógeno está mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo;
- (c) R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carboxi, alcoxycarbonilo, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o heteroarilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de R<sup>3</sup> es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenoxi, alcanoililo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (d) B es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres átomos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxi, halógeno, amino u oxo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxi; y
- (g) Q comprende un grupo heteroarilo sustituido de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de manera independiente en el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoililo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e

independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo, silaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, carboxi, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que en el que el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de forma opcional con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o trifluorometilo.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono se encuentran unidos de forma común para dar lugar a la formación de un anillo espiro de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;
- (c) B es el grupo carbonilo o metileno, que está sustituido de manera opcional e independiente con uno o dos grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo y halógeno;
- (d) R<sup>3</sup> es el grupo trifluorometilo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo o grupo amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de forma opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y
- (g) Q comprende un grupo un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo heteroarilo de 5 a 7 miembros o anillo heterociclilo, cada uno de ellos sustituido de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada uno de los grupos sustituyentes de Q es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino en el que en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y ureido en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra sustituido de forma opcional con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o trifluorometilo, en el que Q no puede ser 1H-[1,5]naftiridin-4-ona.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno-[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno-[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(3-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno-[3,2-b]piridin-7-ona; 3-bromo-1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-bromo-4-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-

trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-  
 trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-  
 trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-  
 trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-  
 5 1H-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 4-  
 [4-(5-fluoro-2-hidroksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-4H-tiazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-  
 hidroksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-  
 hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-4H-furo[3,2-b]piridin-7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-  
 trifluorometilpentil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-  
 10 4H-oxazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[5,4-  
 b]piridin-7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-furo[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(5-  
 fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrolo [3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-  
 hidroksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H- [1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-  
 metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H- [1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-  
 15 dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H- [1,8]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-  
 metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H- [1,7]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-  
 metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo [4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-  
 dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo [4,5-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-  
 metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)- 4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-furo[3,2-b]piridin-7-ona; 7-[4-(2,3-  
 20 dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-tieno-[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-  
 metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-  
 (5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 7-[4-(2,3-  
 dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-furo[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-  
 7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrolo[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-  
 25 dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-  
 dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-  
 (2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-  
 (2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,5]naftiridin-4-  
 30 ona; 4[2-hidroxi-4-(4-metoksibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4[2-hidroxi-4-(2-  
 metoksi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-pirimidin-  
 5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-  
 trifluorometilpentil]-4H-tieno-[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(4-hidoksibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-  
 tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-  
 35 7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-  
 hidroxi-4-(2-hidroxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno-[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-(4-  
 metoksibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-piridin-3-ilfenil)-4-  
 metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-  
 trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-  
 40 [1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-  
 [2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-  
 5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-  
 metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 5-[4-(5-fluoro-2-metoksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-  
 45 5H-pirido[3,2-d]pirimidin-8-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirido[2,3-  
 d]piridazin-4-ona; 5-[4-(5-fluoro-2-metoksifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1-5H-pirido[3,2-c]piridazin-8-ona; 4-  
 [4-(2-trifluorometoksi-3-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[4-  
 (2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-  
 hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-6-bromo-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-  
 2-trifluorometilpentil)-6-cloro-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-piridin-3-il-2,3-  
 50 dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-  
 2-trifluorometilpentil)-3-cloro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-  
 dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-  
 il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 3-cloro-1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-piridin-3-il-  
 2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-  
 dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-  
 55 dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-piridin-3-  
 ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-metoksi-5-pirimidin-5-ilfenil)-  
 4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-pirimidin-3-ilfenil)-4-metil-  
 2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-  
 trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilfenil)-6-cloro-4H-  
 60 tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-  
 {4-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-  
 cloro-4-{4-[5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metoksifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-  
 [2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-  
 hidroxi-4-metil-4-(5-pirazin-2-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-  
 65 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 5-[7-[3-  
 (6-cloro-7-oxo-7H-tieno[3,2-b]piridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-2,3-dihidrobenzofuran-5-

il]nicotinonitrilo; 4-{4-metoxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(7-oxo-7H-tieno[3,2-b]piridin-4-ilmetil)butil]fenil]piridin-2-carbonitrilo; 6-cloro-4-{4-[5-(2-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[2-hidroxi-4-[5-(1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il]-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-morfolin-4-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona y 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-piperidin-1-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona-

Por ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula I, en la que A, B, D, E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados desvelados inmediatamente antes, y R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o heteroarilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de R<sup>3</sup> es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenoxi, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que R<sup>3</sup> no puede ser trifluorometilo.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula I, en la que

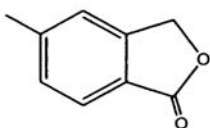
- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es el grupo trifluorometilo;
- (d) B es el grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ó alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de B es de forma independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxí, halógeno, amino u oxo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es el grupo hidroxi; y
- (g) Q comprende un grupo indoilo sustituido de manera opcional con uno a tres sustituyentes, en los que cada uno de los grupos sustituyentes de Q es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q está sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, amino y trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-piridin-2-ilpentan-2-ol; 4-(2,3-dihidro-5-cianobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-

metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 2-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(7-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol y 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-tiofen-3-ilpentan-2-ol.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I en la que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono se unen para dar lugar a la formación de un anillo espiro cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;
- (c) R<sup>3</sup> es carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carboxi, alcoxicarbonilo, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o heteroarilo-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de R<sup>3</sup> es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenoxi, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona;
- (d) B es metileno o grupo carbonilo;
- (e) D es el grupo -NH-;
- (f) E es el grupo hidroxi; y
- (g) Q comprende el grupo



Ejemplos de estos compuestos incluyen (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-4-metil-2,4-difenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenietil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-4-metil-2-fenietil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(4-terc-butilbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-naftalen-2-ilmetil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-fenilpropil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-



fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3,4-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3,4-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2,3,5-difluorofenil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(3,5-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 12-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 15-[2-bencil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]3H-isobenzofuran-1-ona; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilmetilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico y (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-bencil-2-hidroxi-N-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-fenil-butiramida.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, acilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitrilo, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo, ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfoxido o una sulfona;
- (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono se unen para dar lugar a la formación de un anillo espiro cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

- (c) R<sup>3</sup> es el grupo trifluorometilo;
- (d) B es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ó alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de ellos sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres grupos de sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;
- (e) D se encuentra ausente;
- (f) E es NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquiniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, acilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alquiltio, en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado hasta un sulfóxido o una sulfona, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenoxi, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona; y
- (g) Q comprende el grupo un grupo heteroarilo sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de Q es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenioloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional e independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; o ureido en el que el átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, hidróxilo, oxo, ciano, amino o trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-benzofuran-7-il-1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-1-(6-fluoro-1H-indol-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; 7-[3-amino-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-butil]-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo; 1-(6-cloro-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 2-[3-amino-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-butil]4-fluoro-fenol; 1-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-3-il-1-trifluorometil-butilamina, 1-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-4-il-1-trifluorometil-butilamina; 3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-piridin-3-il-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-3-il-trifluorometil-butilamina; 3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; [3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]metil-amina; etil-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-amina; [3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-propilamina; [3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-isobutilamina; butil-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]amina; [3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-dimetilamina; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-acetamida; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-formamida; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-metanosulfonamida; 1-(2,6-dimetil-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 2-[2-amino-4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-hidroxilamina y 2-(3-amino-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetil-butil)-4-fluoro-fenol.

De acuerdo con otro ejemplo, dicho al menos un DIGRA tiene Fórmula I, en la que A, B, C, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>

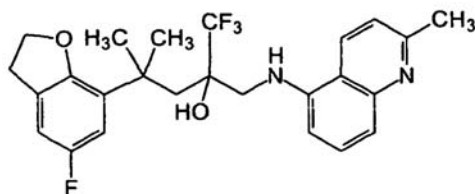
5 tienen los significados divulgados anteriormente, y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carboxi, alcocarbonilo, arilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o heteroarilo-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de ellos sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en los que cada grupo sustituyente de R<sup>3</sup> es de manera independiente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenoxi, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aroilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, dialquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o disustituido de manera opcional o independiente por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ureido en el que cada átomo de nitrógeno está sustituido de manera opcional e independiente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> en el que el átomo de azufre está oxidado de manera opcional hasta un sulfóxido o una sulfona, en el que R<sup>3</sup> no puede ser trifluorometilo.

15 Ejemplos de estos compuestos incluyen 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3-dimetil-butilamina; 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 1-ciclohexilmetil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metilbutilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-1-ciclopentil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-1-ciclopentilmetil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-1-quinolin-4-ilmetilbutilamina; 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-butilamina; 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-butilamina; 2-[3-amino-1,1,3-trimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)-butil]-4-fluoro-fenol; 2-[2-amino-4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2,4-dimetil-pentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo.

25 Otros compuestos que pueden funcionar como DIGRAs y métodos para su preparación se divulgan, por ejemplo, en las publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2004/0029932, 2004/0162321, 2004/0224992, 2005/0059714, 2005/0176706, 2005/0203128, 2005/0234091, 2005/0282881, 2006/0014787, 2006/0030561 y 2006/0116396.

30 La presente solicitud divulga una composición farmacéutica oftálmica para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia ocular. Por ejemplo, la composición farmacéutica oftálmica comprende un DIGRA, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente, estando presente dicho DIGRA, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente en una cantidad eficaz para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir dicha alergia ocular. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende además un vehículo aceptable farmacéuticamente. De acuerdo con otro ejemplo, la composición farmacéutica oftálmica comprende: (a) al menos un medicamento anti-alérgico; y (b) un DIGRA, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente. De acuerdo con un ejemplo, la composición farmacéutica comprende además un vehículo aceptable farmacéuticamente.

40 La presente invención proporciona el uso de: (a) un agonista de receptor de gluco-corticoide disociado ("DIGRA"), una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; y (b) un medicamento anti-alérgico, en cantidades eficaces para la preparación de un medicamento para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia ocular en un individuo, en el que el DIGRA tiene la Fórmula IV



(IV),

50 en la que dicha alergia se escogen entre el grupo que consiste en conjuntivitis alérgica de temporada, conjuntivitis alérgica, querato-conjuntivitis primaveral, querato-conjuntivitis atópica, conjuntivitis de papilas gigantes, conjuntivitis tóxica, alergia ocular por contacto y sus combinaciones, y en el que el medicamento anti-alérgico se escoge entre el grupo que consiste en anti-histaminas, antagonistas del receptor H<sub>1</sub>, antagonistas del receptor H<sub>3</sub> y antagonistas del receptor H<sub>4</sub>, antagonistas de leucotrieno, estabilizadores de mastocitos, inmuno-moduladores, agentes anti-IgE y sus combinaciones.

55 En otro aspecto, el uso de la presente invención puede comprender además un agente anti-inflamatoria adicional que se escoge entre el grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios que no contienen esteroides ("NSAIDs"), ligandos de receptor activado por proliferador de peroxisoma ("PPAR"), antagonistas de citocinas pro-inflamatorias, inhibidores de citocinas pro-inflamatorias, inhibidores de sintasa de óxido nítrico, sus combinaciones y sus mezclas.

La concentración de medicamento anti-alérgico, DIGRA, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente en dicha composición oftálmica puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/ml (o, de manera alternativa, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 300 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 250 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/ml o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,1 mg/ml).

De acuerdo con un ejemplo, la composición de la presente invención se encuentra en forma de suspensión o dispersión. En otra realización, la suspensión o dispersión está basada en una disolución acuosa. Por ejemplo, la composición para su uso en la presente invención pueden comprender una disolución salina estéril. De acuerdo con otro ejemplo, se puede revestir partículas de un DIGRA de tamaño micrométrico o nanométrico, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente o de uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente, o un agente de medicamento anti-alérgico con un tensioactivo aceptable fisiológicamente (se divulgan ejemplos a continuación), y posteriormente las partículas son dispersadas en un medio líquido. El revestimiento puede mantener las partículas en suspensión. Dicho medio líquido se pueden escoger para producir una suspensión de liberación retardada. Por ejemplo, el medio líquido puede ser uno que sea moderadamente soluble en el medio ocular en el que se administra la suspensión. De acuerdo con otro ejemplo, el ingrediente o ingredientes activos se suspenden o se dispersan en un medio hidrófobo, tal como un aceite.

En otro aspecto, dicho medicamento anti-alérgico se escoge entre el grupo que consiste en anti-histaminas (incluyendo, sin limitación, compuestos que se unen a histamina (aglutinantes de histamina), antagonistas del receptor H<sub>1</sub>, antagonistas del receptor H<sub>3</sub> y antagonistas del receptor H<sub>4</sub>, antagonistas de leucotrieno, estabilizadores de mastocitos, inmuno-moduladores (tales como inmuno-supresores), agentes anti-IgE y sus combinaciones. En una realización, dicho medicamento anti-alérgico se escoge en el grupo que consiste en anti-histaminas (incluyendo antagonistas del receptor H<sub>1</sub>), estabilizadores de mastocitos, inmuno-supresores y sus combinaciones. En otra realización, dicho medicamento anti-alérgico se escoge entre el grupo que consiste en anti-histaminas (incluyendo antagonistas del receptor H<sub>1</sub>), estabilizadores de mastocitos, agentes anti-IgE y sus combinaciones.

Ejemplos de anti-histaminas incluyen bromazina, carbinoxamina, clemastina, clorfenoxamina, difenilo, piralina, difenilhidramina, doxilamina, bromfeniramina, clorfeniramina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dimetindeno, feniramina, talastina, clorpiramina, histapirrodina, mepiramina, metapirileno, pirlamina, tripelenamina, alimemazina, hidroxietilprometazina, isotipendilo, mequitazina, medilazina, oxomemazina, prometazina, buclizina, cetirizina, clorciclizina, ciclizina, levocetirizina, meclizina, oxatomida, acrivastina, antazolina, astemizol, azatidina, azelastina, bamipina, cicloheptadina, depropina, desloratidina, ebastina, epinastina, cetotifen, levocabastina, loratadina, mebhidrolina, mizolastina, fenindamina, pimetixeno, pirrobutamina, rupatadina, terfenadina, tripolidina, tenalidina, fexofenadina, emedastina y olopatadina. Algunos fármacos anti-histaminicos bien conocidos incluyen Patanol® (olopatadina), Emadine® (emedastina) y Livostin® (levocabastina).

Ejemplos de antagonistas de leucotrieno (por ejemplo, antagonistas de leucotrieno D<sub>4</sub>) apropiados para la inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, sulfato de albuterol, aminofilina, amoxicilina, ampicilina, astemizol, bacilo de Kock, azitromicina, bacampicilina, beclometasona, dipropionato, budenosida, hidrocloreuro de bupropión, cefaclor, cefadroxil, cefixime, cefprozil, cefuxorime axetil, cefalexina, hidrocloreuro de ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, doxiciclina, eritromicina, etambutol, hidrobromuro de fenoterol, fluconazol, flunisolida, propionato de fluticasona, fumarato de formoterol, gatifloxacina, vacuna antigripal, bromuro de ipatropio, isoniazida, hidrocloreuro de isoprotenerol, itraconazol, cetoconazol, cetotifeno, levofloxacina, minociclina, montelukast (por ejemplo montelukast sodio), moxifloxacina, nedocromil sodio, nicotina, nistatina, ofloxacina, orciprenalina, oseltamivir, sulfato de oseltamivir, oxtrifilina, penicilina, acetato de pirbuterol, pivampicilina, vacuna antineumocócica conjugada, vacuna antineumocócica de polisacárido, prednisona, pirazinamida, rifampicina, salbutamol, xinafoato de salmeterol, cromoglucato de sodio (cromolin sodio), sulfato de terbutalina, terfenadina, teofilina, acetona de triamcinolona, zafirlukast y zanamivir.

Ejemplos de estabilizadores de mastocito incluyen cromolina (y su sal de sodio), yodoxamida, trometamina, pemirolast, nedocromil, hidrocloreuro de olopatadina, fumarato de cetotifen, acelasina y epinastina.

El agente inmuno-modulador se puede escoger de manera tal que interfiera con la función de las células T y/o de las células B. El agente inmuno-modulador se puede escoger de manera que interfiera con las interacciones entre células T y células B, por ejemplo, interacciones entre subconjunto colaboradores T (Th1 o Th2) y células B para inhibir la formación de anticuerpos de neutralización. El agente inmuno-modulador se puede escoger para inhibir la interacción entre células Th 1 y linfocitos citotóxicos ("CTLs") para reducir los casos de muerte provocada por CTL. El agente inmuno-modulador se puede escoger para alterar (por ejemplo, inhibir o suprimir) la proliferación,

diferenciación, actividad y/o función de células CD4<sup>+</sup> y/o CD8<sup>+</sup>. Por ejemplo, se pueden usar anticuerpos específicos para células T como agentes inmuno-moduladores para suprimir, o alterar la proliferación, diferenciación, de la actividad y/o función de las células CD4<sup>+</sup> y/o CD8<sup>+</sup>. Ejemplos de agentes inmuno-moduladores incluyen agentes proteínicos tales como citocinas, imitadores de péptido y anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos de dominio sencillo, fragmentos Fvs, scFvs, Fab o F(ab)<sub>2</sub> o fragmentos de unión a epitopo), moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico de hebra complementaria y hélices triples), molécula pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. En particular, los agentes inmuno-moduladores incluyen metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida (Cytosan®), azatioprina (Immunan), ciclosporina, minociclina, antibióticos, tacrolimo (FK506), metilprednisolona, corticoesteroides, esteroides, micofenolato de mofetilo (CellCept), rapamicina (sirolimo), clorambucilo, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, malononitriloamidas, moduladores de células T, moduladores de células B y moduladores del receptor de citocina. Ejemplos de moduladores de células T incluyen anticuerpos de receptor de células anti-T (por ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (por ejemplo, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1 (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (por ejemplo, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson)), anticuerpos anti-CD5 (por ejemplo, un inmuno-conjugado ligado a ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (por ejemplo, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales de ligando anti-CD40 (por ejemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, CAMPATH 1H (Ilex), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (por ejemplo Xanelim® (Genentech)) y anticuerpos anti-B7 (por ejemplo, IDEC-1 14) (IDEC)) e inmunoglobulina CTLA4 (CTLA4-Ig). Ejemplos de moduladores de células B incluyen anticuerpos de receptor anti células B, anticuerpos anti-CD 19 y anticuerpos anti-CD20 (por ejemplo Rituxan® (IDEC), Bexxar®).

Agentes anti-IgE incluyen compuestos que inhiben la actividad de IgE y preferentemente inhiben la anafilaxis (o rebajan el riesgo de anafilaxis), en particular la anafilaxis ocular. Por ejemplo, dicho compuesto puede interactuar con IgE para inhibir su actividad. Preferentemente, y como se comenta a continuación, se usa un anticuerpo anti-IgE, más preferentemente un anticuerpo humanizado. Un anticuerpo anti-IgE es omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante comúnmente usado en terapias anti-IgE.

Se conocen varios inhibidores potentes de actividad de IgE en la técnica e incluyen anticuerpos anti-IgE, fragmentos de unión de IgE (incluyendo fragmentos de anticuerpo), receptores o sus fragmentos. Por ejemplo, algunos inhibidores de la actividad de IgE actúan como bloqueo de la unión de IgE con sus receptores sobre las células B, mastocitos o basófilos, bien mediante el bloqueo del punto de unión del receptor sobre la molécula de IgE o mediante el bloqueo del punto de unión IgE sobre el receptor. Por medio de la unión a IgE sobre la superficie de células B, un anticuerpo anti-IgE puede dar lugar a la eliminación clónica de células B que producen IgE y de este modo, a una disminución de la producción de IgE. De igual forma, los inhibidores de actividad IgE también pueden actuar mediante la unión a IgE soluble, retirándolo de este modo de la circulación. La patente de Estados Unidos 5.614.611 divulga anticuerpos monoclonales anti-IgE humanizados específicos para células B que transportan IgE. Mediante la unión específica a células B y no a basófilos o mastocitos, estos anticuerpos anti-IgE no inducen la liberación de histamina a partir de los basófilos o de los mastocitos.

La patente de Estados Unidos 5.449.760 describe anticuerpos anti-IgE que se unen a IgE soluble pero no a IgE sobre la superficie de células B o basófilos. Los anticuerpos como estos se unen a IgE soluble e inhiben la actividad de IgE, por ejemplo, bloqueando el punto de unión del receptor IgE, mediante el bloqueo del punto de unión del antígeno y/o simplemente retirando IgE de la circulación. Anticuerpos anti-IgE adicionales y fragmentos de unión IgE procedentes de los anticuerpos anti-IgE se describen en la patente de Estados Unidos 5.656.273. La patente de Estados Unidos 5.543.144 describe anticuerpos anti-IgE que se unen a IgE soluble y a IgE unido a membrana sobre células B que expresan IgE pero no se une a IgE unido a basófilos.

De acuerdo con un ejemplo, la composición farmacéutica oftálmica comprende:

- (a) al menos un medicamento anti-alérgico; (b) un DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; y (c) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente.

El medicamento anti-alérgico, DIGRA (una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente) y el agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente, están presentes en cantidades eficaces para tratar, controlar, reducir, mejorar, aliviar o prevenir la respuesta alérgica y sus secuelas inflamatorias. En una realización de la presente divulgación, dicho agente anti-inflamatorio se escoge entre el grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios que no contienen esteroides ("NSAIDs"), ligandos de receptor activado mediante proliferados de peroxisoma ("PPAR") (tales como ligandos PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  o PPAR $\gamma$ ); antagonistas o inhibidores de citocinas pro-inflamatorias (tales como anti-TNF, anti-interleucina, anti-NF- $\kappa$ B); inhibidores de sintasa de óxido nítrico; sus combinaciones y sus mezclas. Ejemplos de fármacos anti-TNF incluyen Remicade® (infliximab), Enbrel® (etanercept) y Humira® (adalimumab). Ejemplos de fármacos anti-interleucina incluyen Kineret® (anakinra), Zenapax® (daclizumab), Simulect® (basixilimab), ciclosporina y tacrolimo.

Ejemplos de los NAIDs son; derivados de ácido aminoarilcarboxílico (por ejemplo, ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados de ácido arilacético (por ejemplo, aceclofenaco, acetmetacina, alclofenaco, amfenaco, 5 amtolmetina, quacilo, bromofenaco, bufexamaco, cinmetacina, clorpiraco, diclofenaco de sodio, etodolaco, felbinaco, ácido fenclórico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, ionazolaco, ácido metiacínico, mofezolaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepiraco), derivados de ácido arilbutírico (por ejemplo, bumadizona, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (por ejemplo, clidanaco, ceterolaco y tinoridina), derivados de ácido arilpropiónico (por ejemplo, 10 alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxamo, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piquetoproleno, piroprofeno, pranoprofeno, ácido proticínico, suprofen, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (por ejemplo, difenamizol, epirizol), pirazonas (por ejemplo, apazona, bencipiperilona, fepradinol, morazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados de ácido salicílico (por ejemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, 15 bromosaligenina, acetilsalicilato de calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glucol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, salicilamida ó ácido acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazincarboxamidas (por ejemplo, ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido  $\epsilon$ -acetamidocapróico, S-(5'-adenosil)-L-metionina, ácido 3-amino-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazaco, bencidamina,  $\alpha$ -bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, proquazona, dismutasa superóxido, tenidap, zileuton, sus sales aceptables farmacéuticamente, sus combinaciones y sus mezclas.

En otro aspecto de la presente invención, el agente anti-inflamatorio es una molécula de unión a PPAR. En una realización, dicha molécula de unión a PPAR es una molécula de unión a PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  o PPAR $\gamma$ . En otra realización, dicha molécula de unión a PPAR es un agonista de PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  o PPAR $\gamma$ . Dicho ligando de PPAR se une a PPAR y provoca su activación para modular la expresión de los genes que contienen el elemento apropiado de respuesta proliferador de peroxisoma en su zona de promotor.

Los agonistas de PPAR $\gamma$  pueden inhibir la producción de TNF- $\alpha$  y de otras citocinas pro-inflamatorias por medio de macrófagos humanos (C-Y. Jiang et al., Nature, Vol. 391, 82-96 (1998)) y de linfocitos T (A.E. Giorgini et al., Horm. Metab. Res. Vol 31, 1-4 (1999)). Más recientemente, se ha comprobado que el agonista natura de PPAR $\gamma$ , 15-desoxi- $\Delta$ -12,14-prostaglandina J2 (o "15 desoxi- $\Delta$ -12,14-PG J2") inhibe la neo-vascularización y la angiogénesis (X. Xin et al., J. Biol. Chem. Vol. 274:9116-9121 (1999)) en córnea de ratas. Spiegelman et al., en la patente de Estados Unidos, divulga métodos para inhibir la proliferación de células hiper-proliferativas con respuesta PPAR $\gamma$  mediante el uso de agonistas de PPAR $\gamma$ ; Spiegelman et al. Divulgan numerosos agonistas-PPAR $\gamma$  sintéticos, así como también métodos para diagnosticar células hiper-proliferativas con respuesta PPAR $\gamma$ . PPARs se expresan de manera diferente en células enfermas o en células normales. PPAR $\gamma$  es expresado en cierto modo en los diferentes tejidos del ojo, tales como algunas capas de la retina y de la córnea, el cloriocapilar, la úvea, epidermis conjuntival y los músculos intraoculares (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.316.465).

En un aspecto de la presente divulgación, el agonista de PPAR $\gamma$  usado es tiazolidindiona, uno de sus derivados, o uno de sus análogos. Ejemplos de agonistas de PPAR $\gamma$  basados en tiazolidindiona incluyen pioglitazona, troglitazona, ciglitazona, englitazona, rosiglitazona y sus derivados químicos. Otros agonistas de PPAR $\gamma$  incluyen Clofibrato (2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionato de etilo), ácido clofibrico (ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico), GW 1929 (N-(2-benzoil-fenil)-O-{2-(metil-2-pirimidinilamino)etil}-L-tirosina), GW 7647 (Z-{{4-{Z-{{(ciclohexilamino)carbonil}(4-ciclohexilbutil)amino)etil}fenil}tio}-2-metilpropanoico) y WY 14643 (ácido {{4-cloro-6-{{(2,3-dimetilfenil)amino}-2-pirimidinil}tio}acético). GW 1929, GW 7647 y WY 14643 se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo, en Koma Biotechnology, Inc. (Seúl, Corea). En una realización, el agonista de PPAR $\gamma$  es 15-desoxi- $\Delta$ -12, 14-PG J2.

Ejemplos de agonistas de PPAR- $\alpha$  incluyen fibratos, tales como fenofibrato y gemfibrozil. Un ejemplo de agonista PPAR $\delta$  es GW501516 (disponible en Axxora LLC, San Diego, California o EMD Biosciences, Inc., San Diego, California).

De acuerdo con otro ejemplo, la composición de la presente invención también comprende un agente anti-infeccioso (tal como un agente antibacteriano, antivírico, anti-protozoos o antifúngico o una de sus combinaciones).

La concentración de dicho medicamento anti-alérgico, NSAID, molécula de unión a PPAR, fármaco anti-histamínico, antagonista de o inhibidor de citocinas pro-inflamatorias, inhibidor de sintasa de óxido nítrico, o agente anti-infeccioso en dicha composición oftálmica puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/ml (o, de manera alternativa, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 300 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 250 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/ml, o de aproximadamente



Ejemplos de agentes anti-víricos incluyen Rifampin, Ribavirin, Pleconaril, Cidofovir, Acyclovir, Pencyclovir, Gancyclovir, Valacyclovir, Famciclovir, Foscarnet, Vidarabine, Amantadine, Zanamivir, Oseltamivir, Resquimod, antiproteasas, interferon PEGilado (Pegasys®), proteasas anti HIV (por ejemplo, lopinivir, saquinivir, amprenavir, inhibidores de fusión HIV, inhibidores RT HIV de nucleótido (por ejemplo, AZT, Lamivudine, Abacavir), inhibidores RT HIV que no son de nucleótido, Doconosol, interferones, hidroxitolueno butilado (BHT) e Hipericin.

Ejemplos de agentes anti-fúngicos de procedencia biológica incluyen polienos (por ejemplo, anfotericina B, candicidina, dermostatina, filipina, fugicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirrolnitrina, sicacina, tubercidina y viridina.

Ejemplos de agentes anti-fúngicos sintéticos incluyen alquilaminas (por ejemplo, butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (por ejemplo, bifonazol, butoconazol, clordantoina, cloroimidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, cetoconazol, lanconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (por ejemplo, tolciclato, tolindato, tolnaftato), triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), acrisorcina, amorolfina, bifenammina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorpenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, dihidrocloruro de diamtazol, exalamida, flucitosina, heletazol, hexetidina, loflucarban, nfurtel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtión, ácido undecilénico y propionato de cinc.

Ejemplos de agentes anti-protozoos incluyen sulfato de polimicina B, bacitrina de cinc, sulfato de neomicina (por ejemplo, Neosporin), imidazoles (por ejemplo, clotrimazol, miconazol, cetoconazol), diamidinas aromáticas (por ejemplo, isetionato de propamidina, Brolene), poli(biguanida de hexametileno) ("PHMB"), clorhexidina, pirimetamina (Daraprim®), sulfadiazina, ácido fólnico (leucovorina), clindamicina y trimetoprim-sulfametoxazol.

Por ejemplo, el agente anti-infeccioso se escoge en el grupo que consiste en bacitracina de cinc, cloramfenicol, hidrocloreuro de ciprofloxacina, eritromicina, gatifloxacina, sulfato de gentamicina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, sulfacetamida de sodio, polimixina B, sulfato de tobramicina, trifluridina, vidarabina, aciclovir, valaciclovir, faciclovir, foscarnet, ganciclovir, formivirseno, cidofovir, anfotericina B, natamicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina, clotrimazol, isetionato de propamidina, poli(biguanida de hexametileno), clorhexidina, pirimetamina, sulfadiazina, ácido fólnico (leucovorina), clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, una fluoroquinolona que tiene el nombre químico de monocloruro de ácido 7-[(3R)-3-aminohexahidro-1H-azepin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico) y sus combinaciones.

De acuerdo con un ejemplo, la composición de la presente invención puede comprender además un tensioactivo no iónico, tal como polisorbatos (tal como polisorbato 80 (poli(monooleato de oxietilen sorbitan)), polisorbato 60 (poli(monooleato de oxietilen sorbitan)), polisorbato 20 (poli(monolaurato de oxietilen sorbitan)), comúnmente conocidos por sus nombres comerciales Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxámeros (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los conocidos comúnmente por sus nombres comerciales Pluronic®, por ejemplo, Pluronic® F127 o Pluronic® F108), o poloxaminas (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilen diamina, tal como los conocidos comúnmente por sus nombres comerciales Tetronic®, por ejemplo Tetronic® 1508 o Tetronic® 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij®, Myrk®, y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosohexanoílico, etc.) con cadenas carbonadas que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tal como desde aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). Tales compuestos se muestran en Martindale, 34ª edición, pp. 1411-1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference", S.C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Pres, Londre, 2005) y en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 21ª ed., p.291 y en los contenidos del capítulo 22, Lippincot William & Wilkins, Nueva York, 2006).

La concentración del tensioactivo no iónico, cuando se encuentra presente, en la composición de la presente invención, puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 % en peso (o de manera alternativa, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 % en peso).

Además, la composición de la presente divulgación puede incluir aditivos tales como tampones, diluyentes, vehículos, adyuvantes u otros excipientes. Se puede usar cualquier tampón aceptable farmacológicamente para aplicación ocular. Se pueden emplear otros agentes en la composición con distintos fines. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tamponadores, conservantes, co-disolventes, aceites, humectantes, emolientes, estabilizadores o anti-oxidantes. Conservantes solubles en agua que se pueden emplear incluyen bisulfato de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorbutanol, timerosal, alcohol etílico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 % en peso (preferentemente, de aproximadamente 0,01 % a



aproximadamente 2 % en peso). Agentes tamponadores apropiados solubles en agua que se pueden incorporar incluyen carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc., según está aprobado por la United States Food and Drug Administration ("US FDA") para la ruta de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 11. Como tal, el agente tamponador puede ser como mucho aproximadamente 5 % en peso de la composición total. También se pueden incluir en la formulación electrolitos tales como, pero no limitados a, cloruro de sodio y cloruro de potasio.

En un aspecto de la presente divulgación, el pH de la composición está dentro del intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 11. De manera alternativa, el pH de la composición está dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8. En otro aspecto de la presente divulgación, la composición comprende además un tampón que tiene un pH en uno de los intervalos de pH mencionados.

Por ejemplo, la composición tiene un pH de aproximadamente 7. De manera alternativa, la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

En otro aspecto de la presente divulgación, la composición presenta un pH de aproximadamente 7,4. Por ejemplo, la composición puede comprender un compuesto que modifica la viscosidad designado para facilitar la administración de la composición al individuo o para favorecer la bio-disponibilidad en el mismo. En otro aspecto de la presente divulgación, el compuesto que modifica la viscosidad se puede escoger de manera tal que la composición no se disperse fácilmente tras ser administrada en el medio ocular (tal como la superficie ocular, conjuntiva o vítrea). Dichos compuestos pueden mejorar la viscosidad de la composición e incluyen; polioles monoméricos, tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol; polioles poliméricos, tales como polietilenglicol; polímeros varios de la familia de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), carboximetilcelulosa ("CMC") de sodio, hidroxipropilcelulosa ("HPC"); polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, tales como, dextrano 70; proteínas solubles en agua, tales como gelatina; polímeros vinílicos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, povidona; carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 o carbómero 974P; y polímeros de ácido acrílico. En general, una viscosidad deseada puede variar dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 centipoises ("cps").

En otro aspecto de la presente divulgación, el método de preparación de la composición de la presente invención comprende combinar: (i) al menos un DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; y (ii) un vehículo aceptable farmacéuticamente.

En otro aspecto de la presente divulgación, el método de preparación de la composición de la presente invención comprende combinar: (i) al menos un medicamento anti-alérgico; (ii) al menos un DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; y (iii) un vehículo aceptable farmacéuticamente.

En otro aspecto de la presente divulgación, el método de preparación de la composición de la presente invención comprende combinar: (i) al menos un medicamento anti-alérgico; (ii) al menos un DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; y (iii) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, dicho uno de sus pro-fármacos, dicha una de sus sales aceptables farmacéuticamente o dicho uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; y (iv) un vehículo aceptable farmacéuticamente. En una realización, dicho vehículo puede ser una disolución salina estéril o una tampón aceptable fisiológicamente. Por ejemplo, dicho vehículo comprende un medio hidrófobo, tal como un aceite aceptable farmacéuticamente. En otra realización, dicho vehículo comprende una emulsión de un material hidrófobo y agua.

Tampones aceptables fisiológicamente incluyen, pero no se limitan a, tampón de fosfato o tampón de Tris-HCl (que comprende tris(hidroximetil)aminoetano y HCl). Por ejemplo, el tampón de Tris-HCl que tiene un pH 7,4 comprende 3 g/l de tris(hidroximetil)aminoetano y 0,76 g/l de HCl. En otro aspecto, el tampón es una disolución salina de fosfato 10X ("PBS") o disolución PBS 5X.

Otros tampones también pueden resultar apropiados o deseables en determinadas circunstancias, tales como los tampones basados en HEPES ácido (N-{2-hidroxietil}piperazin-N'-{2-etanosulfónico}) que tiene un pK<sub>a</sub> de 7,5 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; BES ácido (N,N-bis{2-hidroxietil}2-aminoetanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 7,1 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,4-7,8; MOPS ácido (3-{N-morfolino}propanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 7,2 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,5-7,9; TES ácido (N-tris{hidroximetil}-metil-2-aminoetanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 7,4 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; MOBS ácido (4-{N-morfolino}butanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 7,6 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,9-8,3; DIPSO (3-N,N-bis-{2-hidroxietil}amino)-2-hidroxipropano)) que tiene un pK<sub>a</sub> de 7,52 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPSO ácido (2-hidroxi-3-{tris(hidroximetil)metilamino}-1-propanosulfónico) que tiene un

pK<sub>a</sub> de 7,61 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPS ácido ((2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino)-1-propanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 8,4 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,7-9; TABAS ácido (N-tris(hidroximetil)metil-4-aminobutanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 8,9 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,2-9,6; AMPSO (N-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-3-amino-hidroxiopropanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 9,0 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,3-9,7; CHES ácido (2-ciclohexilamino)etanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 9,5 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,6-10; CAPSO ácido (3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-propanosulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 9,6 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,9-10,3; o CAPS ácido (3-(ciclohexilamino)-1-propano sulfónico) que tiene un pK<sub>a</sub> de 10,4 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 9,7-11,1.

En determinados ejemplos, la composición de la presente divulgación se formula en un tampón que tiene un pH ácido, tal como de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,8, o de manera alternativa, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,8 (o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5, o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 6,8). En tales realizaciones, de manera deseable, la capacidad tamponadora de la composición permite que la composición alcance de forma rápida un pH fisiológico después de ser administrada al paciente.

Debe entenderse que las proporciones de los distintos componentes o mezclas de los siguientes ejemplos se pueden modificar en las circunstancias apropiadas.

#### Ejemplo 1 (comparativo)

Se preparan dos mezclas I y II por separado mezclando los ingredientes que se recogen en la Tabla 1. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con una parte (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua pura	99,75 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Compuesto de fórmula IV HCl	0,5 g

De manera alternativa, se puede sustituir el agua pura por un aceite, tal como aceite de hígado de pescado, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de oliva para producir una formulación oleosa que comprende el compuesto de Fórmula IV.

#### Ejemplo 2 (Comparativo)

Se preparan dos mezclas I y II por separado mezclando los ingredientes que se recogen en la Tabla 2. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con una parte (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Levocabatina HCl	0,2 g
Diclofenaco	0,3 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua pura	99,25 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Compuesto de fórmula IV HCl	0,5 g

De manera alternativa, se puede sustituir el agua pura por un aceite, tal como aceite de hígado de pescado, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de oliva para producir una formulación oleosa que comprende el compuesto de Fórmula IV.

#### Ejemplo 3 (Comparativo)

Se preparan dos mezclas I y II por separado mezclando los ingredientes que se recogen en la Tabla 3. Se mezclan

cinco partes (en peso) de la mezcla I con una parte (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Olopatadina HCl	0,2 g
Keritolac	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua pura	99,35 g
Mezcla II	
Propilenglicol	3 g
Triacetina	7 mg
Compuesto de fórmula II	0,25 g
EDTA	0,1 mg

5

**Ejemplo 4 (Comparativo)**

Se preparan dos mezclas I y II por separado mezclando los ingredientes que se recogen en la Tabla 4. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con una parte (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

10

Tabla 4

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Azelastina HCl	0,3 g
Cromolin de sodio	0,3 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Aceite de oliva	99,15 g
Mezcla II	
Propilenglicol	7 g
Glicerina	3 mg
Compuesto de fórmula III	1 g
Ciclosporina	0,5 g
HAP (30 %)	0,5 mg
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Nota: "HAP" indica fosfonatos de hidroxialquilo, tal como los conocidos con el nombre comercial de Dequest®	

**Ejemplo 5 (Comparativo)**

15

Se mezclan los ingredientes de la Tabla 5 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 6,2-6,4 usando NaOH 1N para dar lugar a la composición de la presente invención.

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto donde se indique "ppm")
Povidona	1
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,5
Lodoxamida trometamina	0,1
Tyloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Agua pura	c.s. hasta 100
Nota: "BAK" indica cloruro de benzalconio	

20

**Ejemplo 6 (Comparativo)**

Se mezclan los ingredientes de la Tabla 6 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

25

Tabla 6

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto donde se indique "ppm)
Povidona	1,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,75
Foscavir	0,1
Tyloxapol	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua pura	c.s. hasta 100

**Ejemplo 7**

- 5 Se mezclan los ingredientes de la Tabla 7 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 6,2-6,4 usando NaOH 1N para dar lugar a la composición de la presente invención.

Tabla 7

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto donde se indique "ppm)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,25
Olopatadina HCl	0,2
Tobramicina	0,1
Ketorolaco	0,3
Tyloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Aceite de girasol	c.s. hasta 100

**Ejemplo 8**

Se mezclan los ingredientes de la Tabla 8 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 6,2-6,4 usando NaOH 1N para dar lugar a la composición de la presente invención.

15

Tabla 8

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto donde se indique "ppm)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,3
Emedastina	0,3
Miconazol	0,2
15-Desoxi- $\Delta$ -12, 14-prostaglandina J2	0,3
Tyloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua pura	c.s. hasta 100

**Ejemplo 9**

- 20 Se mezclan los ingredientes de la Tabla 9 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 6,2-6,4 usando NaOH 1N para dar lugar a la composición de la presente invención.

Tabla 9

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto donde se indique "ppm)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,5
Fexofenadina	0,1

Bacitracina de cinc	0,2
Flurbiprofeno	0,2
Levofloxacina	0,3
Tyloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Aceite de maíz	c.s. hasta 100

**Ejemplo 10**

5 Se mezclan los ingredientes de la Tabla 10 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 6,2-6,4 usando NaOH 1N para dar lugar a la composición de la presente invención.

Tabla 10

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto donde se indique "ppm")
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,75
Omalizumab	0,2
15-Desoxi- $\Delta$ -12, 14-prostaglandina J2	0,3
Clotrimazol	0,2
Tyloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Aceite de girasol	c.s. hasta 100

10 En otro aspecto de la presente divulgación, la formulación que comprende un DIGRA, uno de su pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente, uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente y un medicamento anti-alérgico se prepara para administración tópica, administración sistémica, inyección periorcular o inyección intravenosa. De manera deseable, la formulación intravítrea inyectable comprende un vehículo que proporciona una liberación retardada de los ingredientes activos, tal como durante un período de tiempo mayor que aproximadamente un día, un semana o mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, meses. En determinados casos, de manera deseable, la formulación de liberación retardada comprende un vehículo que es insoluble o únicamente moderadamente soluble en el medio ocular (tal como la superficie ocular, conjuntiva o vítrea). Dicho vehículo puede ser un líquido oleoso, emulsión, gel o semisólido. Ejemplos de líquidos oleosos incluyen aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de hígado de pescado, aceite de cacahuete y parafina líquida.

20 De acuerdo con un ejemplo, el compuesto o la composición de la presente divulgación se puede inyectar por vía intravítrea, por ejemplo a través del pars plana del cuerpo ciliar, para tratar o prevenir el glaucoma o su evolución usando una aguja de pequeño diámetro presión, tal como un diámetro de 25-30. Típicamente, se administra al paciente una cantidad de aproximadamente 25  $\mu$ l a aproximadamente 100  $\mu$ l de la composición que comprende un DIGRA, uno de sus pro-fármaco, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente. La concentración de dicho DIGRA, dicho uno de sus pro-fármaco o dicha una de sus sales aceptables farmacéuticamente se escoge entre los intervalos divulgados anteriormente.

30 De acuerdo con otro ejemplo, se incorpora un DIGRA, uno de su pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente al interior de un dispositivo oftálmico o sistema que comprende un material bio-degradable, y el dispositivo es inyectado o implantado en el interior de un individuo para proporcionar un tratamiento a largo plazo (por ejemplo, superior a aproximadamente 1 semana, o mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 meses) o prevención del glaucoma o de su evolución. Dicho dispositivo puede ser inyectado o implantado por parte un medico experto en el interior del tejido ocular o periorcular del individuo.

40 Por ejemplo, el uso de la composición de la presente divulgación para la preparación de un medicamento para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia, comprende: (a) proporcionar una composición que comprende un DIGRA, uno de su pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente, y (b) administrar a un individuo una cantidad eficaz de la composición con la frecuencia suficiente para tratar, controlar, reducir, mejorar, aliviar o prevenir dicha alergia.

En un ejemplo, el DIGRA se escoge entre los divulgados anteriormente.

45 En otro ejemplo, dicha composición comprende además un medicamento anti-alérgico.

En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona el uso para tratar, controlar, mejorar, aliviar o prevenir la condición alérgica del ojo. Por ejemplo, dicha condición alérgica se escoge entre el grupo que consiste en conjuntivitis alérgica de temporada, conjuntivitis alérgica, querato-conjuntivitis primaveral, querato-conjuntivitis atópica, conjuntivitis de papilas gigantes, conjuntivitis tóxica (o conjuntivitis folicular tóxica), alergia ocular por contacto y sus combinaciones.

En otro ejemplo, la composición para cualquiera de los usos anteriores comprende además un agente anti-inflamatorio distintos del DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente. Dicho agente anti-inflamatorio se escoge entre los divulgados anteriormente. Las concentraciones del DIGRA, uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente; el medicamento anti-alérgico; y el agente anti-inflamatorio se escogen de manera que estén dentro de los intervalos divulgados anteriormente.

En otro aspecto de la presente divulgación, la composición de la presente invención se administra por vía intravítrea o periocular. En otro ejemplo, la composición de la presente divulgación se incorpora al interior de un sistema de implante oftálmico o dispositivo, y el sistema de implante o dispositivo es implantado en el interior de la cavidad vítrea o en la parte trasera del ojo del paciente para que tenga lugar la liberación retardada o de larga duración del ingrediente o ingredientes activos. Un sistema típico de implante o dispositivo apropiado para su uso en la presente divulgación comprende una matriz bio-degradable que contiene el ingrediente o ingredientes activos impregnados o dispersos en ella. Ejemplos de sistemas de implante oftálmico o dispositivos para la liberación retardada del ingrediente activo son divulgados en las patentes de Estados Unidos 5.378.475; 5.773.019; 5.902.598; 6.001.386; 6.051.576 y 6.726.918.

Por ejemplo, la composición de la presente divulgación se administra una vez al día, varias veces al día (por ejemplo, dos veces, tres, cuatro o más), una vez a la semana, una vez al mes, una vez al año, dos veces al año, cuatro veces al año, o con una frecuencia apropiada para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia. En un ejemplo, dicha composición se aplica de forma tópica al interior del ojo afectado del paciente con objeto de tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia del mismo.

### **Comparación de los efectos secundarios de gluco-corticoides y digras**

Se pueden comparar los efectos secundarios de los gluco-corticoides y DIGRAs en su uso para tratar una inflamación ejemplar.

En un aspecto de la presente divulgación, se determina un nivel de al menos un efecto secundario no deseado in vivo o in vitro. Por ejemplo, se determina un nivel de efecto secundario no deseado in vitro llevando a cabo un cultivo celular y determinando el nivel de bio-marcador asociado a dicho efecto secundario no deseado. Dichos bio-marcadores pueden incluir proteínas (por ejemplo, enzimas), lípidos, azúcares, y sus derivados que toman parte en, o constituyen productos de, la cascada bio-química que da lugar al efecto secundario no deseado. A continuación, se divulgan métodos de ensayo in vitro representativos.

De acuerdo con otro ejemplo, se determina el nivel de dicho al menos un efecto secundario no deseado in vivo aproximadamente un día después de administrar por primera vez dicho gluco-corticoide o DIGRA (o uno de sus pro-fármacos, una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente) al sujeto, de manera que éste se encuentre presente en él. En otro ejemplo, se determina el nivel de dicho al menos un efecto secundario no deseado aproximadamente 14 días después de administrar dicha composición al sujeto, y de que ésta se encuentre presente en él. En otro ejemplo, se determina el nivel de dicho al menos un efecto secundario no deseado aproximadamente 30 días después de administrar dicha composición al sujeto, y de que ésta se encuentre presente en él. De manera alternativa, se determina el nivel de dicho al menos un efecto secundario no deseado aproximadamente 2, 3, 4, 5 ó 6 meses después de administrar por primera vez dichos compuestos o composiciones al sujeto, y de que éstos se encuentren presentes en él.

En otro aspecto de la presente divulgación, dicho gluco-corticoide usado para tratar dicha inflamación ejemplar se administra a dicho sujeto a una dosificación y con una frecuencia suficiente para producir un efecto beneficioso sobre dicha inflamación equivalente al compuesto o a la composición de la presente divulgación después de aproximadamente el mismo tiempo transcurrido.

### **Comparación de gluco-corticoides y digras**

Uno de las acciones no deseadas más frecuentes de la terapias con gluco-corticoides (tal como una terapia anti-inflamatoria) es la diabetes por esteroides. El motivo de esta condición no deseada es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado debida a la inducción de la transcripción de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y en el metabolismo de aminoácidos libres que se producen a partir de la degradación de proteínas (acción catabólica de los gluco-corticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosina aminotransferasa ("TAT"). Se puede determinar foto-químicamente la actividad de esta enzima a partir de cultivos de células de hepatoma de ratas tratadas. De este modo, se puede comparar la gluco-neogénesis provocada por gluco-

corticoides con la producida por un DIGRA por medio de la medida de la actividad de la enzima. Por ejemplo, en un procedimiento, se tratan las células durante 24 horas con una sustancia de ensayo (un DIGRA o gluco-corticoide) y posteriormente se mide la actividad TAT. A continuación, se comparan las actividades TAT para el DIGRA escogido y el gluco-corticoide. Se pueden usar otras enzimas hepáticas en lugar de TAT, tal como fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucosa-6-fosfatasa o fructosa-2,6-biofosfatasa. De manera alternativa, se pueden medir los niveles de glucosa en sangre en un modelo animal directamente y someterlos a comparación en sujetos individuales que son tratados con un gluco-corticoide, para una condición escogida, y con aquellos que son tratados con DIGRA para la misma condición.

Otro resultado no deseado de la terapia con gluco-corticoides es la catarata inducida por GC. Se puede determinar el potencial catarato-génico del compuesto o composición cuantificando el efecto del compuesto o de la composición sobre el flujo de iones de potasio a través de la membrana de las células del cristalino (tal como células epiteliales del cristalino de mamíferos) in vitro. Se puede determinar dicho flujo iónico por medio de, por ejemplo, técnicas electro-fisiológicas o por medio de técnicas de formación de imágenes de flujo iónico (tal como con el uso de colorantes fluorescentes). La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0219512 divulga un método in-vitro ejemplar para determinar el potencial catarato-génico de un compuesto o composición.

Otro resultado no deseado de la terapia con gluco-corticoides es la hipertensión. Se puede medir directamente y comparar la tensión arterial de sujetos similares con condición inflamatoria tratada con gluco-corticoides y DIGRA.

Otro resultado no deseado de la terapia con gluco-corticoides es un valor grande de IOP. Se puede medir y comparar el valor de IOP de sujetos similares con condición inflamatoria tratada con gluco-corticoides y DIGRA.

El gluco-corticoide usado para el ensayo comparativo, por ejemplo, en los procedimientos anteriores se puede escoger entre el grupo que consiste en 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budenosida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticoesterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluzacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetonida de flucinolona, flucinonida, flucortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprenideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortarnato, hidrocortisona, loteprednol, etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 2,5-dietilamino acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, benetonida de triamcinolona, hexacetona de triamcinolona, sus sales aceptables farmacéuticamente, sus combinaciones y sus mezclas. En una realización, dicho gluco-corticoide se escoge entre el grupo que consiste en dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, etabonato de loteprednol, sus sales aceptables farmacéuticamente, sus combinaciones y sus mezclas. En otra realización, dicho gluco-corticoide es aceptable para usos oftálmicos.

**Ensayo: Comparación del DIGRA que tiene Fórmula IV con dos cortico-esteroides y un NSAID en cuanto al tratamiento de la inflamación.**

### 1- Introducción

Los procesos inflamatorios son de origen multi-dimensional y se caracterizan por episodios celulares y moleculares complejos que implican numerosos componentes, los cuales no todos han sido identificados. Las prostaglandinas se encuentran entre estos mediadores y desempeñan un importante papel en determinadas formas de inflamación ocular. La paracentesis de la cámara anterior en el ojo de conejos induce la reacción inflamatoria debido a la ruptura de la barrera acuosa-sanguínea ("BAB"), en cuyo proceso participa, al menos en parte, la prostaglandina E<sub>2</sub> [Referencias 1-3 siguientes]. La administración intraocular o tópica de PGE<sub>2</sub> provoca la ruptura de la BAB [Referencia 4 siguiente]. El programa de tratamiento adoptado en este estudio fue similar al programa de tratamiento clínico con NSAIDs (Ocufer) usado por los cirujanos en pacientes antes de la cirugía de cataratas. Los investigadores han estudiado un agonista de receptor de gluco-corticoides disociado ("BOL-303242-X", compuesto que tiene la Fórmula IV anterior), en diferentes dosificaciones, sobre un modelo de paracentesis en conejos, para evaluar los niveles de bio-marcadores acuoso y la actividad MPO en el iris-cuerpo ciliar en comparación con vehículo, dexametasona, loteprednol y flurbiprofeno.

### 2- Métodos

2.1. Fármacos y materiales

2.1.1. Productos de ensayo

BOL-303242-X (formulaciones tópicas de 0,1 %, 0,5 % y 1 %), lote 2676-MLC-107, Bauch & Lomb Incorporated ("B&L") Rochester, Estados Unidos.

Vehículo (10 % de PEG 3350; 1 % de Tween 80; tampón de fosfato pH 7,00), lote 2676-MLC-107, B&L Rochester, Estados Unidos.

5 Visumetazona® (formulación tópica de dexametasona 0,1 %), lote T253, Visufarma, Roma, Italia.

Lotemax® (formulación tópica de Loteprednol 0,5 %), lote 078061, B&L IOM, Macherio, Italia.  
Ocufen® (formulación tópica flurbiprofeno 0,03 %), lote E45324, Allergan, Westport, Irlanda.

10 2.2. Animales

Especies: conejo

Raza: Nueva Zelanda

15 Fuente: Morini (Reggio Emilia, Italia)

Sexo: Macho

20 Edad al comienzo del experimento: 10 semanas

Intervalo de peso al comienzo del experimento: 2,0-2,4 Kg

Número total de animales: 28

25 Identificación: Marca en la oreja con un código alfanumérico (es decir, A1 significa producto de ensayo A y animal 1)

Justificación: El conejo es una especie no roedora estándar en estudios de farmacología. El número de animales usado en este estudio es, a juicio de los investigadores implicados, el mínimo número necesario para llevar a cabo de forma adecuada este tipo de estudios y es coherente con las recomendaciones normativas a nivel mundial.

30 Aclimatación/cuarentena: tras la llegada, un miembro de la plantilla de veterinarios evaluó de forma general la salud de los animales. Se dejaron pasar siete días entre la recepción de los animales y el comienzo del experimento con el fin de que los animales se aclimatasen al entorno del laboratorio y para observar en ellos el desarrollo de la enfermedad infecciosa.

35 Cría de animales: se colocaron todos los animales en un espacio desinfectado y limpio, con temperatura constante ( $22 \pm 1$  °C), humedad (relativa de 30 %) y bajo un ciclo constante de luz-oscuridad (luz entre 8,00 y 20,00). Hubo disponibilidad de alimento de origen comercial y agua corriente a voluntad. Se midió el peso corporal justo antes del experimento (Tabla T-1). Todos los animales presentaron un peso corporal dentro de la parte central de la curva de distribución de peso corporal (10 %). Se sustituyeron cuatro conejos por animales de edad y peso similares a partir del mismo vendedor, ya que tres de ellos mostraron signos de inflamación ocular y uno se encontraba muerto a la llegada.

45 Provisiones de protección animal: todos los ensayos se llevaron a cabo de acuerdo con las recomendaciones ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) relativas al uso de animales para investigación. No existe un sistema de ensayo alternativo que se haya validado de forma adecuada para permitir la sustitución del uso de animales vivos en este estudio. Cada esfuerzo puesto en juego se ha desarrollado con el fin de obtener la máxima cantidad de información al tiempo que se reducía al mínimo el número de animales precisados para el estudio. Hasta donde alcanza el conocimiento de los investigadores, este estudio no resulta innecesario ni supone una réplica de otros. Se revisó el protocolo de estudio y quedó aprobado por parte de Animal Care and Use Committee (IACUC) de la Universidad de Catania y cumple con los estándares aceptables en cuanto a cuidados y protección animal.

50 2.3. Preparaciones experimentales

55 2.3.1. Diseño del estudio y aleatorización

Se colocaron de forma aleatoria veinte y ocho conejos en 7 grupos (4 animales cada uno) como se muestra en la tabla siguiente.

Grupo	Nº de conejos	Tratamiento		Observaciones y mediciones	Terminación y ensayos
I	4	CTR	50 µl en gotas a 180, 120, 90 y 30 minutos antes de la primera paracentesis, y a 15,	Observaciones clínicas y diámetro de pupila a 180 y 5 min antes de la primera	Terminación inmediatamente después de la segunda paracentesis
II	4	BOL 1 %			
III	4	BOL 0,5 %			
IV	4	BOL 90 0,1 %			



V	4	LE 0,5 %	30 min después de la primera paracentesis	paracentesis, y a 5 min antes de la segunda paracentesis  Paracentesis a 0 y 2 horas	Humor acuoso recogido por PGE2, proteína, leucocitos y mediciones de LTB4  Iris-cuerpo ciliar recogido para medición de actividad de MPO
VI	4	Dex 0,1 %			
VII	4	F 0,03 %			
CTR = vehículo; BOL = BOL-303242-X; LE = etabonato de loteprednol; Dex = dexametasona; F = flurbiprofeno					

A cada producto se le asignó de manera aleatoria una letra de la A a la G.

A = vehículo (PEG 3350 10 % / Tween 80 1 % / PB pH 7,00)

B = Ocufer (Flurbiprofeno 0,03 %)

C = Visumetazona (Desmetazona 0,1 %)

D = Lotemax (etabonato de loteprednol 0,5 %)

E = BOL-303242-X 0,1 % (1 mg/g)

F = BOL-303242-X 0,5 % (5 mg/g)

G = BOL-303242-X 1 % (10 mg/g)

### 2.3.2. Preparación de los reactivos para el ensayo de MPO

#### 2.3.2.1. Tampón de fosfato (50 mM; pH = 6)

Se disolvieron 3,9 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en un matraz volumétrico de 500 ml con agua. Se ajustó el pH hasta un valor de 6 con NaOH 3N.

#### 2.3.2.2. Bromuro de hexa-decil-trimetil-amonio (0,5 %)

Se disolvieron 0,5 g de bromuro de hexa-decil-trimetil-amonio en 100 ml de tampón de fosfato.

#### 2.3.2.3. Disolución o-dianisidina 2HCl (0,0167 %) / $\text{H}_2\text{O}_2$ (0,0005 %)

Se preparó la disolución nueva. Se diluyeron diez microlitros de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 % en peso) hasta 1 ml con agua (disolución A). Se disolvieron 7,5 mg de o-dianisidina 2HCl en 45 ml de tampón de fosfato y se añadieron 75  $\mu\text{l}$  de disolución A.

## 2.4. Protocolos experimentales

### 2.4.1. Tratamiento de los animales y toma de muestras

Se colocó cada conejo en un dispositivo de control y se marcó con un código alfanumérico. Se infiltraron las formulaciones (50  $\mu\text{l}$ ) en el interior del saco conjuntivo de ambos ojos, 180, 120, 90 y 30 minutos antes de la primera paracentesis; a continuación 15, 30, 90 minutos después de la primera paracentesis. Para llevar a cabo la primera paracentesis, se anestesiaron los animales por medio de inyección intravenosa de 5 mg/kg de Zoletil® (Vibrac; 2,5 mg/kg tiletamina HCl y 2,5 mg/kg de zolazepam HCl) y se administró una gota de anestésico local (Novesina®, Novartis) al ojo. La paracentesis de cámara anterior se llevó a cabo con una aguja de diámetro 26 unida a una jeringa de tuberculina; se introdujo la aguja en el interior de la cámara anterior a través de la córnea, teniendo precaución de no dañar los tejidos. Dos horas de la primera paracentesis, se sacrificaron los animales con 0,4 ml de Tanax® (Itervet International B.V.) y se llevó a cabo la segunda paracentesis. Se retiraron aproximadamente 100  $\mu\text{l}$  de humor acuoso en la segunda paracentesis. Se dividió inmediatamente el humor acuoso en cuatro alícuotas y se almacenó a -80 °C hasta proceder al análisis. Posteriormente, se elucidaron ambos ojos y se sometió a excisión con el iris-cuerpo ciliar con precaución, se introdujo en tubos de polipropileno y se almacenó a -80 °C hasta proceder al análisis.

### 2.4.2. Medición del diámetro pupilar

Se midió el diámetro pupilar de ambos ojos con un calibre Castroviejo 180 minutos y 5 minutos antes de la primera paracentesis y 5 minutos antes de la segunda paracentesis.

## 2.4.3. Evaluación clínica

5 Se llevó a cabo la evaluación clínica de ambos ojos por medio de una lámpara de rendija (4179-T; Sbisá, Italia) a 180 minutos y 5 minutos antes de la primera paracentesis y 5 minutos antes de la segunda paracentesis. Se asignó una puntuación clínica de acuerdo con el siguiente esquema:

- 0 = normal  
 1 = dilatación discreta del iris y de los conductos conjuntivos  
 2 = dilatación moderada del iris y de los conductos conjuntivos  
 10 3 = hiperemia iridal intensa con reflejo en la cámara anterior  
 4 = hiperemia iridal intensa con reflejo en la cámara anterior y presencia de exudados fibrinosos.

2.4.4. Medición de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)

15 Se usó un estuche de inmuno-ensayo PGE<sub>2</sub> (R&D Systems; Cat. N°. KGE004; Lot N°. 240010) para la determinación de la PGE<sub>2</sub> en el humor acuoso. Se diluyeron once microlitros o 16 µl de humor acuoso hasta 110 µl o 160 µl con la disolución diluyente de calibración proporcionada en el estuche. Se introdujeron cien microlitos de muestra y de los estándares en un placa de 96 pocillos y se registraron en un equipo de placas. Se trataron las muestras siguiendo el procedimiento de ensayo divulgado en el estuche. Se usó un lector de microplaca (GDV, Italia, modelo DV 990 B/V6)  
 20 fijado en 450 nm (corrección de longitud de onda a 540 nm) para preparar la calibración y para llevar a cabo el análisis de las muestras.

## 2.4.5. Medición de la proteína

25 Se usó el estuche de cuantificación de proteínas (Fluka; Cat. N°. 77371; Lot. N°. 1303129) para la determinación de la concentración de proteína en el humor acuoso. Se diluyeron cinco microlitos de humo acuoso hasta 100 µl con agua. Se introdujeron veinte microlitos de muestra y de los estándares en un placa de 96 pocillos y se registraron en un equipo de placas. Se trataron las muestras siguiendo el procedimiento de ensayo divulgado en el estuche. Se usó un lector de microplaca (GDV, Italia, modelo DV 990 B/V6) fijado en 670 nm para preparar la calibración y para llevar  
 30 a cabo el análisis de las muestras.

## 2.4.6. Medición de leucocitos (PMN)

35 Se usó un hemocitómetro para la determinación del número de leucocitos (Improved Neubauer Chamber; Bright-line, Hauser Scientific) y un microscopio Polyvar 2 (Reichert-Jung).

2.4.7. Medición de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)

40 Se usó un estuche de inmuno-ensayo LTB<sub>4</sub> (R&D Systems; Cat. N°. KGE006; Lot N°. 243623) para la determinación cuantitativa de la concentración de LTB<sub>4</sub> en el humor acuoso. Se diluyeron once microlitros de humor acuoso hasta 110 µl con la disolución diluyente de calibración proporcionada en el estuche. Se introdujeron cien microlitos de muestra y de los estándares en un placa de 96 pocillos y se registraron en un equipo de placas. Se trataron las muestras siguiendo el procedimiento de ensayo divulgado en el estuche. Se usó un lector de microplaca (GDV, Italia, modelo DV 990 B/V6) fijado en 450 nm (corrección de longitud de onda a 540 nm) para preparar la calibración y para  
 45 llevar a cabo el análisis de las muestras.

## 2.4.8. Medición de mieloperoxidasa (MPO)

50 Se midió la actividad de MPO como había descrito previamente Williams et al. [5]. Se secó con precaución el iris-cuerpos ciliares, se pesaron y se sumergieron en 1ml de disolución de bromuro de hexa-decil-trimetil-amonio. Posteriormente, se sometieron las muestras a tratamiento sónico durante 10 segundos en hielo por medio de un homogeneizador de ultrasonidos (HD 2070, Bandelin electrónico), se congelaron tres veces, se sometieron a tratamientos sónico durante 10 segundos y se centrifugaron a 14.000 g durante 10 minutos para retirar los residuos celulares. Se diluyó una alícuota del sobrenadante (40-200 µl) hasta 3 ml con la disolución de o-dianisidina  
 55 2HCl/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Se registró de manera continua el cambio de absorbancia a 460 nm durante 5 minutos por medio de un espectrómetro (UV/Vis Spectrometer Lambda EZ 201; Perkin Elmer). Se determinó la pendiente de la línea (Δ/min) para cada muestra y se usó para calcular el número de unidades de MPO en el tejido como se muestra a continuación;

$$60 \quad \text{MPO}_{\text{unidad/g}} = \frac{(\Delta/\text{min}) \cdot 10^6}{\epsilon \cdot \mu\text{l} \cdot \text{mg}}$$

en la que  $\epsilon = 11,3 \text{ mM}^{-1}$ .

Los valores se expresaron como unidades de MPO/g de tejido.

65

## 2.5. Análisis de datos

El diámetro pupilar, PGE<sub>2</sub>, proteína, PMN, y MPO se expresaron como media ± SEM. El análisis estadístico se llevó a cabo usando ANOVA de un factor seguido de un ensayo de Newman-Keuls post hoc. Se expresó la puntuación clínica como % de ojos y el análisis estadístico se llevó a cabo usando Kruskal-Wallis seguido de un ensayo de Dunn post hoc. Se consideró P < 0,05 estadísticamente significativo en ambos casos. Se usó el programa informático Prism 4 (GraphPad Software, Inc.) para el análisis y los gráficos.

### 3. Resultados

#### 3.1. Medición del diámetro pupilar

Las tablas T-2 y T-3 muestran los datos. No se encontró significancia estadística entre el CRT y todos los tratamientos.

#### 3.2. Evaluación clínica

Las tablas T-4 y T-5 muestran los datos. Únicamente el grupo LE 0,5 % mostró una diferencia significativa frente a CTR (p < 0,05).

#### 3.3 Medición de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)

Las tablas T-6 y T-7 muestran los datos. Los tratamientos con F 0,03 %, LE 0,5 %, BOL 0,1 % y BOL 0,5 % fueron estadísticamente significativos frente a CTR (p < 0,05).

#### 3.4. Medición de proteínas

Las tablas T-8 y T-9 muestran los datos. Se ha comprobado que una significancia estadística para los tratamientos de F 0,03 % y BOL 1 % frente a CTR con p < 0,001, y BOL 0,5 % frente a CTR con p < 0,05.

#### 3.5. Medición de leucocitos (PMN)

Las tablas T-10 y T-11 muestran los datos. Todos los tratamientos fueron estadísticamente significativos frente a CTR (p < 0,001).

#### 3.6. Medición de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)

Todas las muestras se encontraron por debajo del límite de cuantificación (aproximadamente 0,2 ng/ml) del ensayo.

#### 3.7. Medición de mieloperoxidasa (MPO)

Las tablas T-12 y T-13 muestran los resultados. Se ha encontrado una significancia estadística para todos los tratamientos frente a CTR con p < 0,01 para F 0,03 %, y p < 0,001 para Dex 0,1 %, LE 0,5 %, BOL 0,1 %, BOL 0,5 % y BOL 1 %.

### 4. Discusión

Las conclusiones preliminares a partir de los datos generados son:

- BOL-303242-X es activo en este modelo.
- No existe gran diferencia entre estas concentraciones de BOL-303242-X y NSAID y los controles positivos de esteroides.

No hubo una respuesta profunda a la dosificación para BOL-303242-X, quizás debido a que los inventores se encontraban bien a la eficacia máxima o bien la exposición mínima de fármaco en estas dosificaciones. No obstante, los resultados muestran que BOL-303242-X es eficaz como fármaco anti-inflamatorio como algunos de los esteroides o NSAID de la técnica anterior comúnmente aceptados. Algunos otros datos muy preliminares (no mostrados) sugieren que BOL-303242-X no presenta algunos de los efectos secundarios de los cortico-esteroides.

### 5. Referencias

1. Eakins KE (1977). Prostaglandin and non prostaglandin-mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. Exp Eye Res, 25, 483-498.
2. Neufeld AH, Sears ML (1973). The site of action of prostaglandin E<sub>2</sub> on the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. Exp Eye Res, 17, 445-448.
3. Unger WG, Cole DP, Hammond B (1975). Disruption of the blood-aqueous barrier following paracentesis in the rabbit. Exp Eye Res, 20, 255-270.

4. Stjemschantz J (1984). Autacoids and Neuropeptides. In: Sears, ML (ed) Pharmacology of the Eye. Springer-Verlag, New York, pp 311 -365.

5. Williams RN, Paterson CA, Eakins KE, Bhattacherjee P (1983) Quantification of ocular inflammation: evaluation of polymorphonuclear leukocyte infiltration by measuring myeloperoxidase activity. Curr Eye Res 2:465-469.

5

Tabla T-1: Peso corporal de los conejos medido justo antes del experimento

ID del conejo	Sexo	Peso corporal (g)
A 1	M	2090
A2	M	2140
A3	M	2100
A4	M	2320
B1	M	2270
B2	M	2190
B3	M	2340
B4	M	2300
C1	M	2160
C2	M	2160
C3	M	2280
C4	M	2400
D1	M	2220
D2	M	2200
D3	M	2180
D4	M	2260
E1	M	2170
E2	M	2330
E3	M	2350
E4	M	2300
F1	M	2190
F2	M	2240
F3	M	2120
F4	M	2200
G1	M	2410
G2	M	2270
G3	M	2310
G4	M	2130
Media ± D.E		2236,8 ± 89,2

10 Tabla T-2: Datos del diámetro pupilar a -180 min (basal)- 5-min (5 min antes de la primera paracentesis) y a + 115 min (5 min antes de la segunda paracentesis) y diferencia calculada entre el valor a +115 min y el valor a -180 min.

Tratamiento	ID del conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: 5 min	T3: +115 min	Δ (T3-T1)
CTR	A1	DX	6,0	5,5	4,0	-2,0
		SX	5,5	5,5	4,0	-1,5
	A2	DX	6,0	6,5	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
CTR	A3	DX	6,5	6,5	5,0	-1,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	A4	DX	6,0	6,5	5,0	-1,0
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
0,03 %	FB1	DX	5,0	6,0	4,0	-1,0
		SX	5,0	6,0	3,5	-1,5
	B2	DX	7,0	6,5	5,5	-1,5
		SX	6,0	7,0	5,0	-1,0
	B3	DX	6,0	6,5	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,5	6,0	0,0
	B4	DX	5,5	6,0	5,5	0,0
		SX	6,0	5,5	5,0	-1,0

0,1 % Dex	C1	DX	6,0	5,5	5,5	-0,5
		SX	7,0	6,5	5,5	-1,5
	C2	DX	5,5	6,5	6,0	0,5
		SX	5,5	6,0	5,5	0,0
	C3	DX	6,5	6,0	4,5	-2,0
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	C4	DX	6,5	7,0	6,0	-0,5
		SX	7,0	7,5	6,5	-0,5
0,5 % LE	D1	DX	6,0	4,5	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,0	5,0	-1,0
	D2	DX	6,5	6,5	5,5	-1,0
		SX	6,5	6,5	5,5	-1,0
	D3	DX	6,0	6,0	6,0	0,0
		SX	6,5	6,5	6,0	-0,5
	D4	DX	6,5	6,5	6,0	-0,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
0,1 % BOL	E1	DX	6,5	6,5	5,0	-1,5
		SX	6,5	6,5	6,0	-0,5
	E2	DX	6,5	7,0	5,0	-1,5
		SX	6,5	7,0	6,0	-0,5
	E3	DX	7,0	7,0	6,0	-1,0
		SX	7,5	7,5	6,5	-1,0
	E4	DX	7,0	6,5	5,5	-1,5
		SX	7,0	7,0	5,5	-1,5
0,5 % BOL	F1	DX	8,0	8,0	6,5	-1,5
		SX	8,0	8,0	6,5	-1,5
	F2	DX	7,0	7,0	6,5	-0,5
		SX	7,0	7,0	6,0	-1,0
	F3	DX	7,5	7,5	7,0	-0,5
		SX	8,0	8,0	6,0	-1,0
	F4	DX	7,0	7,0	6,0	-1,0
		SX	7,5	7,0	6,5	-1,0
1 % BOL	G1	DX	6,0	6,0	5,5	-0,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	G2	DX	6,0	6,5	5,0	-1,0
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
	G3	DX	6,5	7,0	5,5	-1,0
		SX	6,5	7,0	5,0	-1,5
	G4	DX	6,5	6,5	6,0	-0,5
		SX	6,5	6,0	6,0	-0,5

Tabla T-3: Diferencia entre el valor del diámetro pupilar a T3 = +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis) y el valor a T1 = -180 min (basal) (Media  $\pm$  SEM).

Tratamiento	ID del Grupo Conejo	Media (mm) $\Delta(T3-T1)$	SEM	n
CTR	A	-1,4	0,12	8
F 0,03 %	B	-0,9	0,22	8
Dex 0,1 %	C	-0,8	0,30	8
LE 0,5%	D	-0,9	0,18	8
BOL 0,1%	E	-1,1	0,16	8
BOL 0,5%	F	-1,0	0,13	8
BOL 1%	G	-0,9	0,15	8

Tabla T-4: Datos de la puntuación clínica a -180 min (basal), -5-min (5 min antes de la primera paracentesis) y a +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis).

Tratamiento	ID del conejo	Ojo	Puntuación clínica		
			-180 min	- 5 min	+115 min
CTR	A1	DX	0	1	3
		SX	0	1	3
	A2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	A3	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
	A4	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
0,03 %	FB1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	B2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	B3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	B4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
0,1 % Dex	C1	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	C2	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	C3	DX	0	1	3
		SX	0	1	3
	C4	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
0,5 % LE	D1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	D2	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	D3	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	D4	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
0,1 % BOL	E1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	E2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	E3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	E4	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
0,5 % BOL	F1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	F2	DX	0	0	1
		SX	0	0	2
	F3	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	F4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
1 % BOL	G1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2

	G2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2

Tabla T-5: Puntuación clínica expresada como porcentaje de ojos a -180 min (basa), -5 min (5 min antes de la primera paracentesis) y a +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis).

Tratamiento	ID Grupo Conejo	N (ojos)	Puntuación (%)				
			0	1	2	3	4
-180 min							
CTR	A	8	100	--	--	--	--
F 0,03 %	B	8	100	--	--	--	--
Dex 0,1 %	C	8	100	--	--	--	--
LE 0,5%	D	8	100	--	--	--	--
BOL 0,1%	E	8	100	--	--	--	--
BOL 0,5%	F	8	100	--	--	--	--
BOL 1%	G	8	100	--	--	--	--
- 5 min							
CTR	A	8	75	25	--	--	--
F 0,03 %	B	8	100	--	--	--	--
Dex 0,1 %	C	8	75	25	--	--	--
LE 0,5%	D	8	100	--	--	--	--
BOL 0,1%	E	8	100	--	--	--	--
BOL 0,5%	F	8	100	--	--	--	--
BOL 1%	G	8	100	--	--	--	--
+ 115 min							
CTR	A	8	--	--	25	75	--
F 0,03 %	B	8	--	--	100	--	--
Dex 0,1 %	C	8	--	75	--	25	--
LE 0,5%	D	8	--	75	25	--	--
BOL 0,1%	E	8	--	--	75	25	--
BOL 0,5%	F	8	--	37,5	62,5	--	--
BOL 1%	G	8	--	--	100	--	--

5

Tabla T-6: Datos de los niveles de PGE<sub>2</sub> en las muestras de humor acuoso recogidas en las segunda paracentesis.

Tratamiento	Muestra	PGE <sub>2</sub> (ng/ml)
CTR	2-A1-DX	3,81
	2-A1-SX	2,91
	2-A2-DX	4,77
	2-A2-SX	N/A
	2-A3-DX	1,46
	2-A3-SX	3,00
	2-A4-DX	1,87
	2-A4-SX	1,88
0,03 % F	2-B1-DX	1,04
	2-B1-SX	0,75
	2-B2-DX	0,85
	2-B2-SX	1,11
	2-B3-DX	2,11
	2-B3-SX	0,93
	2-B4-DX	0,61
	2-B4-SX	2,11
0,1 % Dex	2-C1-DX	2,51
	2-C1-SX	N/A
	2-C2-DX	2,32
	2-C2-SX	N/A

	2-C3-DX	2,10
	2-C3-SX	3,03
	2-C4-DX	2,32
	2-C4-SX	1,30
0,5 % LE		
	2-D1-DX	<sup>2</sup> N/D
	2-D1-SX	N/D
	2-D2-DX	N/D
	2-D2-SX	0,23
	2-D3-DX	N/D
	2-D3-SX	0,68
	2-D4-DX	N/D
	2-D4-SX	1,10
0,1 % BOL		
	2-E1-DX	1,62
	2-E1-SX	1,88
	2-E2-DX	2,15
	2-E2-SX	0,70
	2-E3-DX	1,34
	2-E3-SX	1,03
	2-E4-DX	N/D
	2-E4-SX	N/D
0,5 % BOL		
	2-F1-DX	2,31
	2-F1-SX	2,59
	2-F2-DX	N/D
	2-F2-SX	0,53
	2-F3-DX	0,75
	2-F3-SX	0,80
	2-F4-DX	1,62
	2-F4-SX	1,09
<sup>1</sup> N/A = no disponible		
1 % BOL		
	2-G1-DX	0,50
	2-G1-SX	1,87
	2-G2-DX	1,71
	2-G2-SX	4,04
	2-G3-DX	1,11
	2-G3-SX	3,78
	2-G4-DX	N/D
	2-G4-SX	N/D

Tabla T-7: Niveles de PGE<sub>2</sub> en muestras de humor acuoso en la segunda paracentesis (Media ± SEM).

Tratamiento	Grupo de muestra	Media (mm)	SEM	n
CTR	A	2,815	0,449	7
F 0,03 %	B	1,189	0,209	8
Dex 0,1 %	C	2,263	0,232	6
LE 0,5%	D	0,672	0,250	3
BOL 0,1%	E	1,452	0,221	6
BOL 0,5%	F	1,384	0,306	7
BOL 1%	G	2,168	0,586	6

Tabla T-8: Datos de los niveles de proteínas en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
CTR	2-A1-DX	50,24
	2-A1-SX	53,51
	2-A2-DX	28,73
	2-A2-SX	<sup>1</sup> N/A
	2-A3-DX	40,09
	2-A3-SX	30,84



	2-A4-DX	41,79
	2-A4-SX	30,35
0,03 % F	2-B1-DX	20,78
	2-B1-SX	28,80
	2-B2-DX	N/A
	2-B2-SX	23,41
	2-B3-DX	20,21
	2-B3-SX	17,53
	2-B4-DX	15,12
	2-B4-SX	20,52
0,1 % Dex	2-C1-DX	31,31
	2-C1-SX	N/A
	2-C2-DX	31,81
	2-C2-SX	N/A
	2-C3-DX	35,95
	2-C3-SX	37,15
	2-C4-DX	32,12
	2-C4-SX	32,40
0,5 % LE	2-D1-DX	36,14
	2-D1-SX	39,10
	2-D2-DX	34,69
	2-D2-SX	26,10
	2-D3-DX	26,30
	2-D3-SX	28,16
	2-D4-DX	40,90
	2-D4-SX	39,85
Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
0,1 % BOL	2-E1-DX	34,87
	2-E1-SX	34,41
	2-E2-DX	31,14
	2-E2-SX	22,82
	2-E3-DX	29,46
	2-E3-SX	31,69
	2-E4-DX	35,70
	2-E4-SX	49,25
0,5 % BOL	2-F1-DX	33,98
	2-F1-SX	33,65
	2-F2-DX	19,99
	2-F2-SX	27,11
	2-F3-DX	19,72
	2-F3-SX	36,35
	2-F4-DX	27,71
	2-F4-SX	32,24
1 % BOL	2-G1-DX	20,99
	2-G1-SX	21,48
	2-G2-DX	15,11
	2-G2-SX	20,28
	2-G3-DX	20,94
	2-G3-SX	21,89
	2-G4-DX	20,03
	2-G4-SX	30,76

<sup>1</sup>N/A = no disponible

Tabla T-9: Niveles de proteína en muestras de humor acuoso en la segunda paracentesis (Media  $\pm$  SEM).

Tratamiento	Grupo de muestra	Media (mg/ml)	SEM	n
CTR	A	39,364	3,754	7
F 0,03 %	B	20,910	1,648	7

Dex 0,1 %	C	33,457	1,001	6
LE 0,5%	D	33,905	2,190	8
BOL 0,1%	E	33,667	2,655	8
BOL 0,5%	F	28,844	2,249	8
BOL 1%	G	21,435	1,529	8

Tabla T-10: Datos de los números de PMN en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda parecentesis

Tratamiento	Muestra	PMN (número/μl)
CTR	2-A1-DX	90
	2-A1-SX	80
	2-A2-DX	70
	2-A2-SX	N/A
	2-A3-DX	70
	2-A3-SX	80
	2-A4-DX	50
	2-A4-SX	40
0,03 % F	2-B1-DX	50
	2-B1-SX	40
	2-B2-DX	N/A
	2-B2-SX	20
	2-B3-DX	10
	2-B3-SX	40
	2-B4-DX	30
	2-B4-SX	20
Tratamiento	Muestra	PMN (número/μl)
0,1 % Dex	2-C1-DX	20
	2-C1-SX	N/A
	2-C2-DX	20
	2-C2-SX	N/A
	2-C3-DX	50
	2-C3-SX	40
	2-C4-DX	20
	2-C4-SX	30
0,5 % LE	2-D1-DX	N/A
	2-D1-SX	N/A
	2-D2-DX	40
	2-D2-SX	20
	2-D3-DX	20
	2-D3-SX	30
	2-D4-DX	40
	2-D4-SX	20
0,1 % BOL	2-E1-DX	N/A
	2-E1-SX	20
	2-E2-DX	40
	2-E2-SX	50
	2-E3-DX	20
	2-E3-SX	20
	2-E4-DX	20
	2-E4-SX	N/A
0,5 % BOL	2-F1-DX	40
	2-F1-SX	20
	2-F2-DX	20
	2-F2-SX	10
	2-F3-DX	10
	2-F3-SX	10
	2-F4-DX	20

	2-F4-SX	40
1 % BOL	2-G1-DX	30
	2-G1-SX	20
	2-G2-DX	30
	2-G2-SX	40
	2-G3-DX	20
	2-G3-SX	30
	2-G4-DX	40
	2-G4-SX	20
¹N/A = no disponible		

Tabla T-11: Números de PMN en muestras de humor acuoso en la segunda paracentesis (Media ± SEM).

Tratamiento	Grupo de muestra	Media (número/ $\mu$ l)	SEM	n
CTR	A	68,571	6,701	7
F 0,03 %	B	30,000	5,345	7
Dex 0,1 %	C	30,000	5,164	6
LE 0,5%	D	28,333	4,014	6
BOL 0,1%	E	28,333	5,426	6
BOL 0,5%	F	21,250	4,407	8
BOL 1%	G	28,750	2,950	8

Tabla T-12: Datos de actividad MPO en muestras de iris-cuerpo ciliar recogidas tras la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	Peso de Iris-cuerpo ciliar (mg)	¹Volumen ( $\mu$ l)	² $\Delta$ /min	MPO unidades/g
CTR	2-A1-DX	41,7	40	0,021	1,11
	2-A1-SX	42,3	40	0,024	1,26
	2-A2-DX	46,6	40	0,039	1,85
	2-A2-SX	40,5	40	0,037	2,02
	2-A3-DX	48,9	40	0,075	3,39
	2-A3-SX	51,1	40	0,049	2,12
	2-A4-DX	36,6	40	0,013	0,79
	2-A4-SX	38,8	40	0,019	1,08
0,03 % F	2-B1-DX	39,5	100	0,049	1,10
	2-B1-SX	42,7	100	0,082	1,70
	2-B2-DX	34,1	100	0,013	0,34
	2-B2-SX	36,6	100	0,031	0,75
	2-B3-DX	45,6	100	0,038	0,74
	2-B3-SX	38,0	100	0,027	0,63
	2-B4-DX	40,1	100	0,033	0,73
	2-B4-SX	42,6	100	0,061	1,27
0,1 % Dex	2-C1-DX	36,4	100	0,029	0,71
	2-C1-SX	45,8	100	0,031	0,60
	2-C2-DX	42,9	100	0,064	1,32
	2-C2-SX	42,7	100	0,023	0,48
	2-C3-DX	43,0	100	0,019	0,39
	2-C3-SX	46,8	100	0,024	0,45
	2-C4-DX	42,3	100	0,023	0,48
	2-C4-SX	36,1	100	0,021	0,51
0,5 % LE	2-D1-DX	38,9	200	0,026	0,30
	2-D1-SX	44,7	200	0,053	0,51
	2-D2-DX	35,9	200	0,067	0,81
	2-D2-SX	40,7	200	0,055	0,60
	2-D3-DX	46,3	200	0,076	0,73
	2-D3-SX	41,9	200	0,096	1,01
	2-D4-DX	46,7	³N/A	N/A	N/A
	2-D4-SX	32,9	N/A	N/A	N/A

5

Tratamiento	Muestra	Peso de Iris-cuerpo ciliar (mg)	<sup>1</sup> Volumen (µl)	<sup>2</sup> Δ/min	MPO unidades/g
0,1 % BOL	2-E1-DX	43,6	100	0,051	1,04
	2-E1-SX	37,2	100	0,042	1,00
	2-E2-DX	32,6	100	0,042	1,14
	2-E2-SX	37,4	100	0,045	1,06
	2-E3-DX	36,2	100	0,050	1,22
	2-E3-SX	45,1	100	0,031	0,61
	2-E4-DX	30,4	100	0,036	1,05
	2-E4-SX	42,3	100	0,031	0,65
0,5 % BOL	2-F1-DX	45,8	100	0,044	0,85
	2-F1-SX	38,2	100	0,040	0,93
	2-F2-DX	34,9	100	0,031	0,79
	2-F2-SX	42,0	100	0,049	1,03
	2-F3-DX	39,1	100	0,033	0,75
	2-F3-SX	40,6	100	0,034	0,74
	2-F4-DX	36,2	100	0,022	0,54
	2-F4-SX	39,5	100	0,026	0,58
1 % BOL	2-G1-DX	32,4	100	0,024	0,66
	2-G1-SX	43,1	100	0,033	0,68
	2-G2-DX	30,6	100	0,017	0,49
	2-G2-SX	39,9	100	0,018	0,40
	2-G3-DX	41,3	100	0,016	0,34
	2-G3-SX	44,9	100	0,052	1,02
	2-G4-DX	36,6	100	0,013	0,31
	2-G4-SX	36,9	100	0,018	0,43

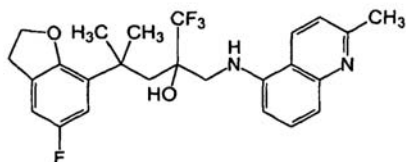
<sup>1</sup>Volumen = alícuota (µl) del sobrenadante diluida hasta 3 ml para el análisis.  
<sup>2</sup>Δ/min = media de la pendiente de la línea registrada cada 15 segundos durante 5 min  
<sup>3</sup>N/A = no disponible

Tabla T-13: Actividad MPO en muestras de iris-cuerpo ciliar tras la segunda paracentesis (Media ± SEM).

Tratamiento	Grupo de muestra	Media MPO unidades /g	SEM	n
CTR	A	1,703	0,297	8
F 0,03 %	B	0,906	0,151	8
Dex 0,1 %	C	0,618	0,106	8
LE 0,5%	D	0,661	0,102	6
BOL 0,1%	E	0,971	0,079	8
BOL 0,5%	F	0,775	0,058	8
BOL 1%	G	0,542	0,083	8

## REIVINDICACIONES

1. El uso de: (a) un agonista de receptor de gluco-corticoide disociado ("DIGRA"), una de sus sales aceptables farmacéuticamente o uno de sus ésteres aceptables farmacéuticamente;  
 5 y (b) un medicamento anti-alérgico, en cantidades eficaces para la preparación de un medicamento para tratar, controlar, reducir, mejorar o prevenir la alergia ocular en un individuo, en el que DIGRA tiene la Fórmula IV



(IV),

- 10 en el que dicha alergia se escoge en el grupo que consiste en conjuntivitis alérgica de temporada, conjuntivitis alérgica, querato-conjuntivitis primaveral, querato-conjuntivitis atópica, conjuntivitis de papilas gigantes, conjuntivitis tóxica, alergia ocular por contacto y sus combinaciones, y

en el que el medicamento anti-alérgico se escoge entre el grupo que consiste en anti-histaminas, antagonistas del receptor H<sub>1</sub>, antagonistas del receptor H<sub>3</sub>, antagonistas del receptor H<sub>4</sub>, antagonistas de leucotrieno, estabilizadores de mastocitos, inmuno-moduladores, agentes anti-IgE y sus combinaciones.

- 15 2. El uso de la reivindicación 1, que además comprende un agente anti-inflamatorio adicional que se escoge entre el grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios que no contienen esteroides ("NSAIDs"), ligandos de receptor activado por proliferador de peroxisoma ("PPAR"), antagonistas de citocinas pro-inflamatorias, inhibidores de citocinas pro-inflamatorias, inhibidores de sintasa de óxido nítrico, sus combinaciones y sus mezclas.