(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 373 999**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/343	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)
A61P 29/02	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07813637 .1**

(96) Fecha de presentación: **01.08.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2051710**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **29.04.2009**

(54) Título: **COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR, REDUCIR, MEJORAR O ALIVIAR ENFERMEDADES OFTÁLMICAS DE SEGMENTO POSTERIOR.**

(30) Prioridad:
07.08.2006 US 836078 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

(73) Titular/es:
BAUSCH & LOMB INCORPORATED
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US

(72) Inventor/es:
KERPPOLA, Raili;
PHILLIPS, Gary;
HU, Zhenze y
WARD, Keith Wayne

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 373 999 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, reducir, mejorar o aliviar enfermedades oftálmicas de segmento posterior

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composición para su uso en el tratamiento, reducción, mejora o alivio de enfermedades oftálmicas de segmento posterior como se define en las reivindicaciones adjuntas. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden agonistas del receptor de glucocorticoide disociado ("DIGRAs") para su uso en el tratamiento, reducción, mejora o alivio de enfermedades oftálmicas de segmento posterior que usan los mismos tal y como se define en las reivindicaciones adjuntas. Además, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento, reducción, mejora o alivio de enfermedades oftálmicas de segmento posterior que presentan etiología en la inflamación como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Las condiciones oftálmicas se pueden clasificar en enfermedades de la parte frontal del ojo, tales como edema córneo, uveitis anterior, terigión, enfermedades córneas u opacificaciones con componente exudativo o inflamatorio, conjuntivitis, alergia y exudación inducida por láser, o enfermedades de la parte trasera del ojo tales como degeneración macular oxidativa, edema macular, retinopatía diabética, generación macular asociada a la edad o retinopatía de pre-madurez. Las enfermedades de la parte trasera del ojo comprenden el mayor número de causas de pérdida de visión. Existe una creciente evidencia de que muchas de las enfermedades de la parte trasera del ojo presentan etiología de inflamación.

Entre las enfermedades de la parte trasera del ojo, la retinopatía diabética es la causa principal de ceguera en adultos de edades entre 18 y 72 que padecen diabetes. En fase temprana, la vasculatura de la retina se ve progresivamente obstruida por la adhesión de células implicadas en la respuesta inmunológica, tales como leucocitos, sobre las moléculas, tales como molécula-1 de adhesión intercelular (UICAM-1") o molécula-1 de adhesión celular vascular ("VCAM-1") que se sobre-expresan sobre la capa endotelial de la vasculatura inflamada. La obstrucción de la vasculatura da lugar a isquémica y se traduce en un estado de hipoxia en los tejidos colindantes, especialmente en la retina. En respuesta a dicho estado, tiene lugar la proliferación incontrolada de nuevos vasos sanguíneos. Estos nuevos vasos sanguíneos son típicamente filtrantes, resultando en una acumulación de fluidos bajo la retina y en una enfermedad peligrosa para la visión conocida como edema macular (Véase, por ejemplo, A.P. Adamis, British J. Opthalmol. Vol. 86, 363 (2002); S. Ishida et al., Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., Vol. 44, Nº. 5, 2155 (2003). Se ha encontrado el factor de crecimiento endotelial ("VEGF"), un factor angiogénico pro-inflamatorio inducido por hipoxia, en niveles elevados en la retina diabética durante la etapa no proliferativa y la etapa proliferativa. VEGF también induce la expresión de ICAM-1 y de VCAM-1 sobre células endoteliales (I. Kim et al., Biol. Chem., Vol. 276, Nº. 10, 7614 (2001)). Además, investigaciones experimentales en animales han mostrado que la expresión de ARNm para las citocinas pro-inflamatorias IL-1 (interleucina-1) y TNF-α (factor-α de necrosis tumoral) aumenta en la retina al comienzo del curso de la diabetes, y además, la inhibición de TNF-α presenta efectos beneficiosos en la prevención de la retinopatía diabética. (J. F. Navarro y C. Mora, Nephrol. Dial. Transplant, Vol. 20, 2601 (2005)). De este modo, la intensa evidencia experimental sugiere un papel central y causal de inflamación crónica en la patogénesis de la retinopatía diabética y del edema macular (A. M. Joussen et al., FASEB J., Vol. 18, 1450 (2004)).

La degeneración macular, otra enfermedad degenerativa de la parte trasera del ojo, es la causa más común de pérdida de visión central en las personas de edad de 50 o mayores, y se prevalencia aumenta con la edad. La degeneración macular asociada a la edad ("AMD") es la forma más común de esta enfermedad. La otra forma, que en ocasiones se denomina "degeneración macular juvenil" ("JMD"), en la mayoría de los casos, está causada por una enfermedad hereditaria. Se estima que 50 millones de personas en todo el mundo padecen AMD. Recientemente se ha descubierto que las mutaciones en dos genes que codifican proteínas de la denominada cascada de complementos son las responsables del riesgo de desarrollar AMD. Este complejo mecanismo molecular es la primera línea de defensa corporal contra la bacteria invasora, pero en caso de sobre-actividad, el mecanismo pueden producir inflamación que produce daños sobre los tejidos, que subyace a los cambios de destruyen la visión que particularmente rompen la mácula. Se han encontrado proteínas asociadas a la actividad del sistema inmunológico en el interior o en las proximidades de las drusas oculares con AMD. Con el tiempo, las drusas crecen a medida que acumulan proteínas inflamatorias y otros materiales, y la inflamación persiste, provocando un daño adicional sobre al retina y la eventual pérdida de visión (Véase; por ejemplo, Science, Vol. 311, 1704 (2006)).

Otras enfermedades de la parte trasera del ojo incluyen "uveitis posterior", que es una expresión que se otorga a la acumulación de estados inflamatorios asociados al segmento posterior del ojo. La uveitis posterior incluye, pero no se limita a, coroiditis (inflamación de la coroides), retinitis (inflamación de la retina), neuritis óptica (inflamación del nervio óptico) y vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos en la parte trasera del ojo). Las complicaciones oculares de la uveitis posterior pueden provocar pérdida de visión profunda e irreversible, cuando no se reconoce o se trata de forma inapropiada. Las complicaciones más frecuentes incluyen glaucoma, desprendimiento de retina, neo-vascularización de la retina o del nervio óptico y edema macular quístico (la causa más común de pérdida de

visión a partir de a uveitis).

De este modo, se ha establecido que la causa de un gran número de enfermedades graves de la parte trasera del ojo puede ser indicativo de inflamación.

Los glucocorticoides (también denominados en el presente documento "corticoesteroides") han sido investigados para su uso como tratamiento terapéutico local para la retinopatía diabética (Véase, por ejemplo, M. A. Speicher et al., Expert Opinion on Emerging Drugs, Vol. 8, Nº. 1, 239 (2003); E. A. Felinski y D.A. Antonetti, Curr. Eye Research, Vol. 30, Nº. 11, (49 (2005)); y G. M. Corner y T.A. Ciulla, Expert Opinion on Emerging Drugs, Vol. 10, Nº. 2, 441 (2005)). Se ha investigado la inyección intravítrea de corticoesteroides (especialmente de acetonida de triamcinolona) como tratamiento para el edema macular diabético (véase, por ejemplo, V. Vasumaty et al., Opthalmic Practice, Vol. 54, Nº. 2, 133 (2006); P. Massin et al., Opthalmology, Vol. 111, Nº. 2, 218 (2004)). Se ha investigado la inyección periocular de corticoesteroides como tratamiento de la uveitis posterior (véase, por ejemplo, W.W. Lai et al., Clin. Experiment Opthalmol., Vol. 32, Nº. 6, 563 (2004). Se completo un ensayo clínico de fase III de inyección periocular de acetonida de triamcinolona como terapia adjunta a la terapia fotodinámica ("PDT") para AMD neovascular por parte de Johns Hopkins University School of Medicine and Oregon Health Service University en 2006 (véase, www.clinicaltrials.gov). No obstante, los fármacos esteroidales presentan efectos secundarios que afectan al estado de salud general del paciente.

Se sabe que determinados glucocorticoides presentan un mayor potencial para elevar la presión intra-ocular ("IOP") que otros compuestos de esta clase. Por ejemplo, se sabe que la prednisolona, que es un potente agente anti-inflamatorio ocular, presenta una mayor tendencia a elevar IOP que la fluorometolona, que presenta una actividad anti-inflamatoria ocular moderada. También se sabe que el riesgo de elevaciones de IOP asociadas al uso oftálmico tópico de glucocorticoides aumenta con el tiempo. En otras palabras, el uso crónico (es decir, a largo plazo) de estos agentes aumenta el riesgo de elevaciones importantes de IOP. A diferencia de las infecciones bacterianas o de la inflamación ocular aguda asociada al trauma físico, que requieren una terapia a corto plazo del orden de varias semanas, las enfermedades de la parte trasera del ojo requieren el tratamiento durante largos períodos de tiempo, generalmente varios meses o más. Este uso crónico de corticoesteroides aumenta de manera importante el riesgo de elevaciones de IOP. Además, también se sabe que el uso de corticoesteroides aumenta el riesgo de formación de cataratas de manera dependiente de la dosificación y de la duración. Una vez que se desarrolla la catarata, puede progresar independientemente de que se interrumpa la terapia con corticoesteroides.

La administración crónica de glucocorticoides también puede traducirse en osteoporosis inducida por fármacos eliminando la absorción intestinal e inhibiendo la formación ósea. Otros efectos secundarios adversos de la administración crónica de corticoesteroides incluyen hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia (niveles elevados de triglicéridos) y hipercolesterolemia (niveles elevados de colesterol), debido a los efectos de estos fármacos sobre los procesos metabólicos del organismo.

Por tanto, existe una necesidad continua de proporcionar composiciones y compuestos farmacéuticos para tratar, reducir o mejorar las enfermedades de la parte trasera del ojo, provocando dichos compuestos y composiciones una menor cantidad de al menos un efecto secundario adverso que al menos un glucocorticoide de la técnica anterior usado para tratar, reducir o mejorar la misma enfermedad.

El documento WO 2006/050998 describe derivados de quinolina con sustitución 5 e isoquinolina, un método para su producción así como también su uso como antiflogísticos.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias-cuestiones que no quedan englobadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

En general, la presente invención proporciona compuestos farmacéuticos y composiciones como las que se definen en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento, reducción o mejora de la enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo en un sujeto tal y como se define en las reivindicaciones, provocando dichos compuestos y composiciones una menor cantidad de al menos un efecto secundario adverso que al menos un glucocorticoide usado en la técnica anterior para tratar, reducir o mejorar la misma enfermedad o trastorno.

En un aspecto, dicha enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo presenta etiología de inflamación.

En otro aspecto, dicha enfermedad o trastorno se escoge entre el grupo que consiste en retinopatía diabética ("DR"), degeneración macular asociada a la edad ("AMD", incluyendo AMD seca y húmeda), edema macular diabético ("DME") y sus combinaciones.

En otro aspecto, los compuestos farmacéuticos y las composiciones comprenden al menos un agonista de receptor de glucocorticoide disociado ("DIGRA") o una de sus sales aceptables farmacéuticamente como se define en las reivindicaciones.

En otro aspecto, la composición para su uso en el tratamiento, reducción, mejora o alivio de la enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo que presenta etiología de inflamación comprende: (a) un DIGRA o una de sus sales aceptable farmacéuticamente; y (b) un material que se escoge entre el grupo que consiste en agentes anti-inflamatorios distintos de DIGRA y una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

En otro aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una formulación tópica oftálmica; formulación inyectable; o formulación implantable, sistema o dispositivo.

En otro aspecto, se demuestra que al menos dicho efecto secundario adverso es *in vivo* o *in vitro*.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias-cuestiones que no quedan englobadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Según se usa en el presente documento, agonista de receptor de glucocorticoide disociado ("DIGRA") es un compuesto que es capaz de unirse al receptor de glucocorticoide (que es un polipéptido) y, después de la unión, es capaz de producir niveles diferenciados de trans-represión y trans-activación de la expresión del gen. En ocasiones, el compuesto que se une al polipéptido es denominado en el presente documento ligando.

Según se usa en el presente documento, el término "alquilo" o la expresión "grupo alquilo" significan 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 ó I). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(t-butilo). Se puede abreviar como "alq".

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

Según se usa en el presente documento, el término "alquinilo" o la expresión "grupo alquinilo" significan un radical monovalente de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Este término se ejemplifica por medio de grupos tales como etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo, decinilo.

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

El término "alquenileno" o la expresión "grupo alquenileno" significan un radical divalente de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene un número específico de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Este término se ejemplifica por medio de grupos tales como etenileno, propenileno, n-butenileno y puede ser denotado de manera alternativa o equivalente como –(alquilenilo)-.

El término "alquinileno" o la expresión "grupo alquinileno" significan un radical divalente de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene un triple enlace carbono-carbono. Este término se ejemplifica por medio de grupos tales como etinileno, propinileno, n-butinileno, 2-butinileno, 3-metilbutinileno, n-pentinileno,heptinileno, octinileno, decinileno y puede ser denotado de manera alternativa o equivalente 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 múltiples condensados (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 que dé lugar a una estructura estable y, si se encuentra sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono apropiado que dé lugar a una estructura estable. Ejemplos de grupos arilo incluyen, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo. Se puede abreviar como "Ar".

El término "heteroarilo" o la expresión "grupo heteroarilo" significa un radical divalente o monovalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, aromático y estable, que puede comprender un o más anillo(s) de puente, preferentemente un radical bicíclico de 7 a 10 miembros de monocíclico de 5 a 7 miembros, que tiene de uno o cuatro heteroátomos en el anillo(s) que se escogen de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualesquiera heteroátomos pueden estar opcionalmente oxidados y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o 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 se encuentra sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo apropiado o átomo de carbono lo que da lugar a una estructura estable. Ejemplos de heteroarilos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, azaindolizinilo, indolilo, azaindolilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirmidinilo, furanopirazonilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinolilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, bezisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cinolinilo, azacinolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, teridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

Los términos y expresiones “heterociclo”, “grupo de heterociclo”, “heterociclilo”, “grupo heterociclilo”, “heterocíclico” o “grupo heterocíclico” significan un anillo, monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 4 miembros, no aromático y estable que puede comprender uno o más anillo(s) de puente o condensados, preferentemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tienen de uno a tres heteroátomos en al menos un anillo que se escoge de forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualesquiera heteroátomos de azufre puede opcionalmente estar oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. Según se usa en el presente documento, el grupo heterociclilo excluye grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquinilo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo apropiado o átomo de carbono lo que da lugar a un estructura estable y, si se encuentra sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo apropiado o átomo de carbono lo que da lugar a una estructura estable. Ejemplos de heterociclos incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirmidilo, hexahidropiridazinilo.

El término “cicloalquilo” o la expresión “grupo cicloalquilo” significa un radical monovalente policíclico o monocíclico de 3 a 15 miembros saturado alifático estable que consiste únicamente en átomos de hidrógeno o de carbono que puede comprender uno o más anillo(s) de puente o condensados, preferentemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono de manera que dé lugar a una estructura estable y, si se encuentra sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono de forma que dé lugar a una estructura estable. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbonilo, admantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo.

El término “cicloalquenilo” o la expresión “grupo cicloalquenilo” significa un radical monovalente policíclico o monocíclico de 5 a 15 miembros alifático estable que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que consiste únicamente en átomos de hidrógeno o de carbono que puede comprender uno o más anillo(s) de puente o condensados, preferentemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo cicloalquenilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono de manera que dé lugar a una estructura estable y, si se encuentra sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono de forma que dé lugar a una estructura estable. Grupos cicloalquenilo ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, norbornenilo, 2-metilciclopentenilo, 2-metilciclooctenilo.

El término “cicloalquinilo” o la expresión “grupo cicloalquinilo” significa un radical monovalente policíclico o monocíclico de 8 a 15 miembros alifático estable que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que consiste únicamente en átomos de hidrógeno o de carbono que puede comprender uno o más anillo(s) de puente o condensados, preferentemente un anillo monocíclico de 8 a 10 miembros o bicíclico de 12 a 15 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo cicloalquinilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono de manera que dé lugar a una estructura estable y, si se encuentra sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono de forma que dé lugar a una estructura estable. Ejemplos de grupos cicloalquinilo incluyen ciclooctinilo, ciclononinilo, ciclodecinilo, 2-metilciclooctinilo.

El término “carbociclo” o la expresión “grupo carbocíclico” significa un radical divalente o monovalente, monocíclico o policíclico de 3 a 15 miembros, alifático y estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos de puente o condensados, preferentemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el carbociclo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si se encuentra sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable. El término comprende cicloalquilo (incluyendo espiro cicloalquilo), cicloalquileno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquinilo y cicloalquinileno.

Los términos “heterocicloalquilo”, “heterocicloalquenilo” y “heterocicloalquinilo” signifiican cicloalquilo, cicloalquenilo y

grupo cicloalquinilo, respectivamente, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, respectivamente.

Los glucocorticoides ("GCs") se encuentran entre los fármacos más potentes usados para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias crónicas. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento a largo plazo con GCs con frecuencia se encuentra asociado a numerosos efectos secundarios adversos, tales como diabetes, osteoporosis, hipertensión, glaucoma o cataratas. Estos efectos secundarios, igual que otras manifestaciones fisiológicas, son el resultado de expresiones aberrantes de genes responsables de dichas enfermedades. La investigación desarrollada durante la última década ha proporcionado importantes avances en la base molecular de acciones con mediación de GC sobre la expresión de genes con respuesta de GC. Los GCs ejercen la mayoría de los efectos genómicos mediante la unión al receptor de GC citoplásmico ("GR"). La unión de GC a GR induce la translocación del complejo GC-GR en el núcleo celular, lugar en el que modula la transcripción del gel a través de un modo de regulación bien positivo (trans-activación) o bien negativo (trans-represión). Existe una evidencia creciente de que tantos los efectos beneficiosos como los efectos no deseados del tratamiento de GC son el resultado de niveles no diferenciados de la expresión de estos dos mecanismos; en otras palabras, se desarrollan con el mismo nivel de eficacia. Aunque todavía no ha sido posible adivinar la mayoría de los aspectos críticos de la acción de GCs en enfermedades inflamatorias crónicas, existen evidencias de que es probable que los efectos inhibidores de GCs sobre la síntesis de citocina sean particularmente importantes. GCs inhiben la transcripción, a través de un mecanismo de trans-represión, de varias citocinas que son importantes en las enfermedades inflamatorias, incluyendo IL-1β (interleucina-1β), IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, TNF-α (factor-α de necrosis tumoral), GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocito-macrófago) y quimiocinas que atraen las células inflamatorias al punto de inflamación, incluyendo IL-8, RANTES, MCP-1 (proteína-1 quemotáctica de monocito), MCP-3, MCP-4, MIP-1a (proteína-1α-inflamatoria-macrófago) y eotazina. P. J. Barnes, Clin. Sci., Vol. 94, 557-572 (1998). Por otra parte, existen evidencias persuasivas de que GCs aumenta la síntesis de 1κB quinasas, que son proteínas que presentan efectos inhibidores sobre los factores de transcripción pro-inflamatorios NF-κB. Estos factores de transcripción pro-inflamatorios regulan la expresión de los genes que codifican la mayoría de las proteínas inflamatorias, tales como citoquinas, enzimas inflamatorias, moléculas de adhesión y receptores inflamatorios. S. Wissink et al., Mol. Endocrinol. Vo. 12, Nº. 3, 354-363 (1998); P. J. Barnes y M. Karin, New Engl. J. Med. Vol 336, 1066-1077 (1997). De este modo, las funciones tanto de trans-represión como de trans-activación de GCs dirigidos a diferentes genes producen el efecto beneficioso de la inhibición inflamatoria. Por otra parte, parece que la diabetes inducida por esteroides y el glaucoma son producidos por medio de la acción de trans-activación de GCs sobre los genes responsables de estas enfermedades. H. Schäcke et al., Pharmacol. Ther., Vol. 96, 23-43 (2002). De este modo, mientras que la transactivación de determinados genes por parte de GCs produce efectos beneficiosos, la trans-activación de otros genes por parte de los mismos GCs puede provocar efectos secundarios no deseados. Por tanto, resulta muy deseable proporcionar compuestos farmacéuticos y composiciones que produzcan niveles diferenciados de actividad de trans-activación y trans-represión sobre genes con respuesta a GCs para tratar, reducir o mejorar las enfermedades inflamatorias crónicas.

En general, la presente invención proporciona compuestos farmacéuticos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción o mejora de una enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo en un sujeto tal y como se define en las reivindicaciones, provocando dichos compuestos y composiciones una cantidad menor de al menos un efecto secundario adverso que al menos un glucocorticoide de la técnica anterior usado para tratar, reducir o mejorar la misma enfermedad o trastorno. En un aspecto, dicha enfermedad o trastorno presenta una etiología de inflamación. En otro aspecto, dicha enfermedad o trastorno presenta etiología de inflamación crónica.

En un aspecto, se determina el nivel de dicho efecto secundario adverso in vivo o in vitro. Por ejemplo, el nivel de al menos dicho efecto secundario adverso se determina in vitro llevando a cabo un cultivo celular y determinando el nivel de un bio-marcador asociado a dicho efecto secundario. Dichos bio-marcadores pueden incluir proteínas (por ejemplo, enzimas), lípidos, azúcares y sus derivados que participan en, o son productos de, la cascada bioquímica que da lugar al efecto secundario adverso. A continuación, se describen con más detalle métodos de ensayo in vitro representativos.

En otro aspecto, dicho efecto secundario adverso se escoge entre el grupo que consiste en glaucoma, cataratas, hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia (niveles elevados de triglicéridos) e hipercolesterolemia (niveles elevados de colesterol). El efecto secundario sistémico puede ser un efecto secundario tal como hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia o hipercolesterolemia. En una realización, se determina el nivel de al menos dicho efecto secundario un día después de la administración de dichos compuestos o composiciones a dicho sujeto, y que se encuentren presentes en él. En otra realización, se determina el nivel de dicho efecto secundario adverso aproximadamente 14 días después de que dichos compuestos o composiciones hayan sido administrados por primera vez al dicho sujeto, y se encuentren presentes en él. En otra realización, se determina el nivel de dicho efecto secundario adverso aproximadamente 30 días después de que dichos compuestos o composiciones hayan sido administrados por primera vez al dicho sujeto, y se encuentren presentes en él. De manera alternativa, se determina el nivel de al menos dicho efecto secundario adverso aproximadamente 2, 3, 4, 5 ó 6 meses después de que dichos compuestos o composiciones hayan sido administrados por primera vez a dicho sujeto, y se encuentren presentes en él.

En otro aspecto, al menos dicho glucocorticoide de la técnica anterior usado para tratar, reducir, mejorar o aliviar la misma enfermedad o trastorno se administra a dicho sujeto en una dosificación y con una frecuencia suficiente para producir un efecto beneficioso equivalente sobre dicha enfermedad o trastorno al del compuesto o composición de la presente invención después de aproximadamente el mismo tiempo transcurrido.

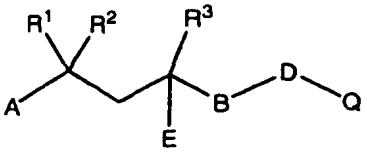
En otro aspecto, al menos dicho glucocorticoide se escoge entre el grupo que consiste en acetoxiprenenolona-21, alcolmetasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budenosida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, fluclonida, flumetasona, flunisolida, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortarnato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocartol, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, bentonida de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona, sus sales aceptables fisiológicamente, sus combinaciones y sus mezclas. En una realización, al menos dicho glucocorticoide de la técnica anterior se escoge entre el grupo que consiste en dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, etabonato de lotoprednol, sus sales aceptables fisiológicamente, sus combinaciones y sus mezclas. En otra realización, al menos dicho glucocorticoide de la técnica anterior es aceptable para usos oftálmicos.

También se describen compuestos farmacéuticos y composiciones que comprenden al menos un mimético de un glucocorticoide para tratar, reducir, mejorar o aliviar dicha enfermedad o trastorno.

En otro aspecto de la presente divulgación, los compuestos farmacéuticos y las composiciones comprenden al menos un agonista de receptor de glucocorticoide disociado ("DIGRA"). Según se usa en el presente documento, el DIGRA puede comprender cualquier enantiómero de la molécula o una mezcla racémica de los enantiómeros.

En otro aspecto, los compuestos farmacéuticos y las composiciones comprenden un pro-fármaco o una sal aceptable farmacéuticamente de al menos un DIGRA.

En otro aspecto, al menos dicho DIGRA presenta la Fórmula I.



(I)

en la que A y Q se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en grupos arilo no sustituido y sustituido y heteroarilo, cicloalquilo sustituido y no sustituido y grupos heterocicloalquilo, cicloalquenilo sustituido y no sustituido y grupos heterocicloalquenilo, cicloalquinilo sustituido y no sustituido y grupos heterocicloalquinilo y grupos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos; R^1 y R^2 se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_{15} lineales o ramificados (de manera alternativa, C_1-C_{10} o C_1-C_5 o C_1-C_3), grupos alquilo C_1-C_{15} lineales o ramificados (de manera alternativa, C_1-C_{10} o C_1-C_5 o C_1-C_3), grupos cicloalquilo C_3-C_{15} no sustituidos y grupos cicloalquilo C_3-C_{15} (de manera alternativa, C_3-C_6 o C_3-C_5); R^3 se escoge entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_{15} lineales o ramificados (de manera alternativa, C_1-C_{10} o C_1-C_5 o C_1-C_3), grupos alquilo C_1-C_{15} lineales o ramificados (C_1-C_{10} o C_1-C_5 o C_1-C_3), grupos heterocicloalquilo y cicloalquilo C_3-C_{15} (de manera alternativa C_3-C_6 o C_3-C_5), grupos heterocicloalquilo y cicloalquilo C_3-C_{15} sustituidos (de manera alternativa, C_3-C_6 o C_3-C_5), grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterocíclicos; B comprende un grupo carbonilo, amino, hidrocarburo divalente o heterohidrocarburo; E es un grupo hidroxi o amino; y D se encuentra ausente o comprende un grupo carbonilo, -NH- o –NR´, en el que R´ comprende un grupo alquilo C_1-C_{15} lineal o ramificado sustituido o no sustituido (de manera alternativa, C_1-C_{10} o C_1-C_5 o C_1-C_3); y en la que R^1 y R^2 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido.

En una realización, B puede comprender uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

En otra realización, B puede comprender un grupo alquilencarbonilo, alquilenoxicarbonilo, alquiencarboniloxi, alquilenoxicarbonilamino, alquilenamino, alquenilencarbonilo, alquenilenoxicarbonilo, alquenilencarboniloxi, alquenilenoxicarbonilamino, alquenilamino, alquinilencarbonilo, alquilenoxicarbonilo, alquilencarboniloxi, alquilenoxicarbonilamino, alquinilenamino, arilcarboniloxi, ariloxicarbonil o ureido.

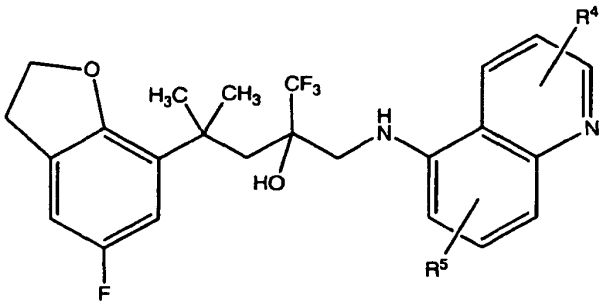
En otra realización, A y Q se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sustituidos con al menos un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxi, grupo alcoxi C_1-C_{10} (de

manera alternativa grupo alcoxi C_1-C_5 o grupo alcoxi C_1-C_3); R^1, R^2 y R^3 se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos y no sustituidos (preferentemente, grupos alquilo C_1-C_3); B es un grupo alquileno C_1-C_5 (de manera alternativa, grupos alquilo C_1-C_3); D es el grupo –NH- o –NR´-, en el que R´ es un grupo alquilo C_1-C_5 (preferentemente, un grupo alquilo C_1-C_3); y E es el grupo hidroxi.

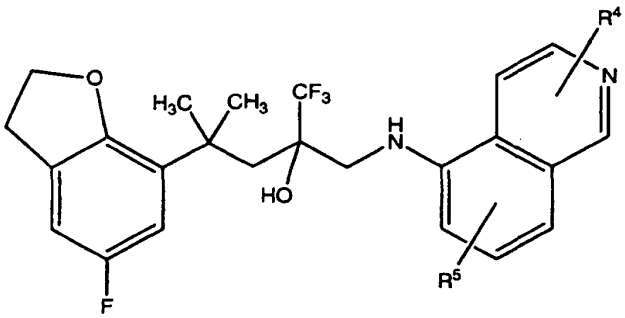
En otra realización, A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C_1-C_{10}; R^1 y R^2 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos (preferentemente, grupos alquilo C_1-C_3); B es un grupo alquileno C_1-C_3; D es el grupo –NH-; E es el grupo hidroxi; y R^3 comprende un grupo alquilo C_1-C_{10} completamente halogenado (preferentemente, grupo alquilo C_1-C_5 completamente halogenado; más preferentemente grupo alquilo C_1-C_3 completamente halogenado).

En otra realización, A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R^1 y R^2 se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos; B es un grupo alquileno C_1-C_3; D es el grupo –NH-; E es el grupo hidroxi; y R^3 comprende un grupo trifluorometilo.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta fórmula II o III:



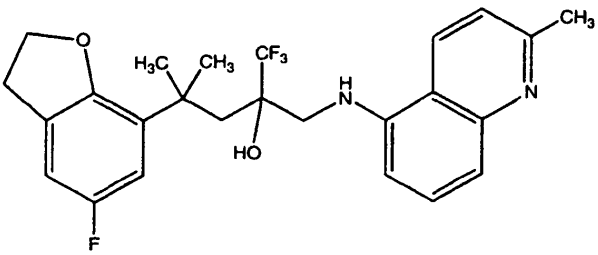
(II)



(III)

en la que R^4 y R^5 se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, grupos alquilo C_1-C_{10} (de manera alternativa, C_1-C_5 o C_1-C_3), grupos alquilo C_1-C_{10} lineales o ramificados no sustituidos (de manera alternativa, C_1-C_5 o C_1-C_3), grupos alquilo C_1-C_{10} lineales o ramificados sustituidos (de manera alternativa, C_1-C_5 o C_1-C_3), grupos alquilo cíclicos C_3-C_{10} no sustituidos (de manera alternativa, C_3-C_6 o C_3-C_5) y grupos alquilo cíclicos C_3-C_{10} sustituidos (de manera alternativa C_3-C_6 o C_3-C_5).

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta fórmula IV.



(IV)

Los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula I, II, III o IV se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 6.897.224; 6.903.215; 6.960.581. Otros métodos para preparar dichos compuestos también se pueden encontrar en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. 2006/0116396 o en la solicitud de patente PCT WO 2006/050998 A1.

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

En otra realización, al menos dicho DIGRA tiene Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo sustituido de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

(c) R^3 es un grupo trifluorometilo;

(d) B es alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5 o alquinilo C_2-C_5, cada uno de ellos sustituido de manera independiente con uno o tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q es un grupo azaindolilo sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de Q es de manera independiente alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro o amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, amino y trifluorometilo.

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

En otra realización, al menos dicho DIGRA tiene Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o 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 para formar un anillo espiro cicloalquilo C_3-C_8;

(c) B es un grupo metileno o carbonilo;

(d) R^3 es carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquil carbociclo-C_1-C_8, alquil C_1-C_8 arilo, haloalquil C_1-C_8 arilo, alquil C_1-C_8 heterociclilo, alquil C_1-C_8 heteroarilo, alquenil C_2-C_8 carbociclo, alquenil C_2-C_8 arilo, alquenil C_2-C_8 heterociclilo o alquenil C_2-C_8 heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes;

(e) D es el grupo –NH-;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(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-2-hidroxi-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.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o 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 para formar un anillo espiro cicloalquilo C_3-C_8;

(c) R^3 es el grupo trilfuorometilo;

(d) B es alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5 o alquinilo C_2-C_5, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente; y

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q es un grupo arilo o heteroarilo uno a tres grupos sustituyentes, que se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, acilo, silaniloxi C_1-C_3, alcoxicarbonil C_1-C_5, carboxi, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 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; 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]benzonitrilo; 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.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta la Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_5-C_{15}, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_5, arilalquilo C_5-C_{15} o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono se encuentran unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C_3-C_8;

(c) R^3 es el grupo trilfuorometilo;

(d) B es el grupo carbonilo o grupo metileno, que se encuentra opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o dos grupos sustituyentes que se escogen entre alquilo C_1-C_5, hidroxi y halógeno;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi o grupo amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5; y

(g) Q comprende un grupo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, 1H-piridin-4-ona, 1H-piridin-2-ona, 1H-piridin-4-ilidenamina, 1H-quinolin-4-ilidenamina, pirano, tetrahidropirano, 1,4-diazepano, 2,5-diazabiciclo[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]oxazina, 4H-benzo[1,4]tiazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 1,2-dihidrobenzo[d][1,3]oxazin-4-

ona, 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 5,6,7,8-tetrahidro-1H[1,-5]naftiridin-4-ona, 2,3-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 1,2-dihidropirido[3,2-d][1.3]oxazin-4-ona, pirrolo[3,4-c]piridin-1,3-diona, 1,2-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-3-ona o tetrahidro[b][1,4]diazepinona, cada uno sustituido de manera opcional y independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de Q es de manera independiente alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometitltio, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional y independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxicarbonilo C_1-C_3, acilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono o di-sustituido opcionalmente y de manera independiente por alquilo C_1-C_5, o ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente y de manera independiente con alquilo C_1-C_5.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 2-(2,6-dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-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-hiroxi-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-7il)-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; 1-[4-(5-fluoro2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-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-bromobenzo[1,3]dioxol-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-quinolina-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-metioxifenil]-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]benzaldehído; 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-hidroxipropil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-{3-[1-(benciloximino)etil]fenil}-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentil)-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-(metoxiimino)etil]fenil}-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-(hidroxilimino)etil]fenil}-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-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-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-trifluorometilpentil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-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-trifluorometilpentil]-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]-1H-

quinolin-4-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-fluoro1-[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-trifluorometil-pentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 7-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 8-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-metilsulfanil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-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-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metiil-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]-1H-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^6-benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,3-dihidrobenzo[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]naftiridin-4-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]-H-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-trifluorometilpentil]-H-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]-H-quinolin-4-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-1λ4-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-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hdiroxi-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.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I, en la que A, R´. R^2, B, D, E y Q presentan los significados descritos inmediatamente anterior, 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, alcoxicarbonilo, aril alquilo C_1-C_8, aril haloalquilo C_1-C_8, heterociclil alquilo C_1-C_8, heteroaril alquilo C_1-C_8, carbociclo alquenilo C_2-C_8, aril alquenilo C_2-C_8, heterociclil alquenilo C_2-C_8 o heteroaril alquenilo C_2-C_8, cada un de ellos sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C1-C5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional e independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que R^3 no puede ser trifluorometilo.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Formula I, en la que:

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_5-C_{15}, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

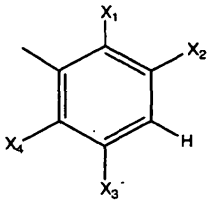
(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_5, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono se encuentran unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C_3-C_8;

(c) R^3 es el grupo trilfuorometilo;

(d) B es el grupo carbonilo;
(e) D es el grupo –NH-;

(f) E es el grupo hidroxi; 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, hidroxi, 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 sulfóxido o sulfona, alcanoilo C_1-C_5, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aciloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, carbamoiloxi C_1-C_5, urea, arilo y amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- y di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 y en el que el grupo arilo se encuentra sustituido opcionalmente por uno o más grupos hidroxi o alcoxi C_1-C_5, y en el que cualquier átomo de nitrógeno del grupo de 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 e independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, 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 sulfóxido o sulfona, alcanoilo C_1-C_5, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aciloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, carbamoiloxi C_1-C_5, urea, arilo sustituido opcionalmente por uno o más grupos hidroxi o alcoxi C_1-C_5, y amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o di-sustituido 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-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (3-cloro-fenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (2-cloro-fenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (2,6-dicloro-pirimidin-4-il) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (2,6-dicloro-pirimidin-4-il) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (2,3-dicloro-fenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (3,5-dimetilfenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (3,5-bis-trifluorometil-fenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (2,5-dicloro-fenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (3-bromo-fenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (3,5-difluorofenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico; (3,5-dibromofenil) amida de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

(c) R^3 es 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, aril alquilo C_1-C_8, aril haloalquilo C_1-C_8, heterociclil alquilo C_1-C_8, heteroaril alquilo C_1-C_8, carbociclo alquenilo C_2-C_8, aril alquenilo C_2-C_8, heterociclil alquenilo C_2-C_8 o heteroaril alquenilo C_2-C_8, cada uno de ellos sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional e independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que R^3 no puede ser trifluorometilo;

(d) B es alquileno C_1-C_5, alquenileno C_2-C_5 o alquinileno C_2-C_5, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q es un grupo azaindolilo que se encuentra sustituido de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes en el que cada grupo sustituyente de Q es de manera independiente alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, amino o trifluorometilo.

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

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo,

alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o 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 están unidos de forma común para formar un espiro cicloalquilo C_3-C_8;

(c) R^3 es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquileno C_1-C_5, alquenileno C_2-C_5 o alquinileno C_2-C_5, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo que se encuentra sustituido de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escoge entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, acilo, silaniloxi C_1-C_3, alcoxicarbonilo C_1-C_5, carboxi, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra mono o di-sustituido opcionalmente y de manera independiente amino o trifluorometilo por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente y de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o trifluorometilo.

Ejemplos de esos compuestos incluyen 4-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpetan-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)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4(5-fluoro-2,3-dihidrobenzufuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-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]-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro2-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]piridinil-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-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[2,3-d]piridazin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol: 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-H-pirrolo[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-pirrolo[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-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[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-pirrolo[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-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(5,7-dicloro-1H-pirrolo[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-metoxifenil)-4-metil-2-(5-trifluro-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-

ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-metoxi-1H-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-isopropoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrolo[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-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-dimetilamino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2ilmetil)-1,1,1-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-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan—2-ol; 1,1,1-trifluro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-piperidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-(5-benciloxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1,-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(5-benciloxi-1H-pirrolo[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-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-amino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(6-amino-1H-pirrol-[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-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; cloruro de 7-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-io; cloruro d 6-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-io; 4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[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-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-oxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrolo[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-metioxifenil)-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-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilpentan-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-cloro-2,3-dihirobenzofuran-7-il)-1-furo[2,3-c]piridin-2-il-2,4-dimetilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-1-furo[2,3-c]piridin-2-il-2,4-dimetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[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-pirrolo[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-pirrolo[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-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-)(3-dimetilaminoetil-1H-pirrolo[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-pirrolo[3,2-c]piridin-I-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrolo[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-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-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-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-1-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-pirrolo[3,2-b]piridin-2-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-metoxifenil)-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-trifluorometilpetil]-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-trilfuorometilpentil]-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-indo-1-2-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-ilmetil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 2-trimetilsilaniletil éster 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-1-]-4-metil-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-trifluorometilfenil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-

hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil)-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; 1-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil}1H-indol-5-carbonil}piperidin-4-ona; (2-hidroxietil)amida de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil-1H-indol-5-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilfenil]-1H-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-dietilaminoetil)amida de ácido 2-[5-(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-metilpiperazin-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-indo-5-carboxílico; éster metílico de ácido 4-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonilamino)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-dimetilaminoetilfenil)-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-trifluorometil]pentil]-1H-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; {2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-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}pirrolidin-4-ilmetanona; 2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-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-dihirobenzofuran-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-trifluoro-metilpentil]-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-metilsulfanifenil)-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-terc-butil-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-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrito; 2-[2-hidroxi-4-(5-hidroxi-2,4-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trilfuorometilpentil]-1-metil-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-metoxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-o-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-m-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-2-(1H-indol-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1,-trifluoro-4-(2-flurofenil)-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-il-metilpentan-2-ol; 3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbuti)fenil; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometilpentil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(4-trifluorometilpentil)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-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-dihidropirrolo[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil-6-metil-1,6-dihidropirrolo[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrolo[3,2-b]piridin-5-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(6-metoxi-1H-pirrolo[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-dihidropirrolo[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,3a-dihidropirrolo[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-dihidropirrolo[3,2-c]piridin-4,6-diona; 6-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-dihidropirrolo[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-dihidropirrolo[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofura-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrolo[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trilfuorometilpentil]-1,4-dihidropirrolo[3,2-b]piridin-5-ona; 2-

[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofura-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrolo[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-1,5-dihidropirrolo[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-dihidropirrolo[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-pirrolo[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-dihidropirrolo[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-dihidropirrolo[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-(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-pirrolo[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-1]-1H-pirrolo[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-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il}furan-2-il-metanona; 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-dimetilbutilfenol; 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-metoxi-fenil)-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-trilfuorometilpentil]nicotinonitrilo; 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-trifluroro-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-metiopentan-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-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 (5,7-dimetilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta la Formula I, en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

(c) 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, alcoxicarbonilo, aril alquilo C_1-C_8, aril haloalquilo C_1-C_8, heterociclil alquilo C_1-C_8, heteroaril alquilo C_1-C_8, carbociclo alquenilo C_2-C_8, aril alquenilo C_2-C_8, heterociclil alquenilo C_2-C_8 o heteroaril alquenilo C_2-C_8, cada un de ellos sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional e independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de

manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que R^3 no puede ser trifluorometilo;

(d) B es alquileno C_1-C_5, alquenileno C_2-C_5 o alquinileno C_2-C_5, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo que se encuentra sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, acilo, silaniloxi C_1-C_3, alcoxicarbonilo C_1-C_5, carboxi, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra mono o di-sustituido opcionalmente y de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente y de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; éster metílico de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dimetil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5,5-trimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-hidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclobutil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-in-3-ol; 1-fluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2,2-difluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihibrobenzofura-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[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-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(1-fluoropropil)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-1-quinolin-4-ilpentan-2-ol; 2-[4,4-difluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]-4-fluorofenol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-pirrolo[3,2-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,2,5,-trimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(3-metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-

fluoro-2-metilfenil)-2,2-5-trimetil-2-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexano-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-piridion-3-il-1H-pirrolo[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-difluorobenzofuran-7-il)-4-metilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5, en el que uno o ambos se encuentran sustituidos de manera independiente con hidroxi, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentran opcionalmente oxidado hasta sulfóxido o sulfona, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra opcionalmente mono o di-sustituido por alquilo C_1-C_5 o arilo;

(c) 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, alcoxicarbonilo, aril alquilo C_1-C_8, aril haloalquilo C_1-C_8, heterociclil alquilo C_1-C_8, heteroaril alquilo C_1-C_8, carbociclo alquenilo C_2-C_8, aril alquenilo C_2-C_8, heterociclil alquenilo C_2-C_8 o heteroaril alquenilo C_2-C_8, cada un de ellos sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional e independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(d) B es alquileno C_1-C_5, alquenileno C_2-C_5 o alquinileno C_2-C_5, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo que se encuentra sustituido de manera opcional e independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se

escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, acilo, silaniloxi C_1-C_3, alcoxicarbonilo C_1-C_5, carboxi, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra mono o di-sustituido opcionalmente y de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente y de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o trifluorometilo.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I en la que

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloaqluilo C_3-C_8, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5, arialquilo C_1-C_5, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono se encuentran unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C_3-C_8;

(c) B es el grupo carbonilo o grupo metileno, que se encuentra sustituido de manera opcional e independiente con uno o dos grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, hidroxi y halógeno;

(d) R^3 es el grupo trifluorometilo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi o grupo amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido de manera opcional e independiente por alquilo C_1-C_5; y

(g) Q comprende un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros condensado a un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 a 7 miembros, que se encuentra 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_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxicarbonilo C_1-C_3, acilo, arilo bencilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, amino en el que cada átomo de nitrógeno se encuentra mono o di-sustituido opcionalmente y de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo y ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente y de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o trifluorometilo, en el que Q no puede ser 1H-[1,5]naftiridin-4-ona.

Ejemplos de estos compuestos son 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-1]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-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]-4H-tieno[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-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil-4H-tieno-[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzfuran-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-[2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-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-dihidrobenzofuran-7-il)-2hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-bromo-4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-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-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil]-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-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]-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-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil-1]-4H-tiazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-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]-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-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-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-hidroxifenil)-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-(2,3-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-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-7-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-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-ona; 4-[2-hidroxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(4-hidroxibifenil-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-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-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-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-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5H-pirido[3,2-d]pirimidin-8-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirido[2,3-d]piridazin-4-ona; 5-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil-1]-5H-pirido[3,2-c]piridazin-8-ona; 4-[4-(2-fifluorometoxi-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-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-cloro1-[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-trifluorometipentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-metil-(5-pirimidin-5-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometipentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-pirimidin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-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-trifluorometilpentil)-6-cloro-4H-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-metoxifenil]-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-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}nicontinonitrilo; 4-{4-metoxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(7-oxi-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.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I, en la que A, B, D, E, R^1 y R^2 tienen los significados descritos 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, alcoxicarbonilo, aril alquilo C_1-C_8, aril haloalquilo C_1-C_8, heterociclil alquilo C_1-C_8, heteroaril alquilo C_1-C_8, carbociclo alquenilo C_2-C_8, aril alquenilo C_2-C_8, heterociclil alquenilo C_2-C_8 o heteroaril alquenilo C_2-C_8, cada un de ellos sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional e independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que R^3 no puede ser trifluorometilo.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloaqluilo C_3-C_8, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

(c) R^3 es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquileno C_1-C_5, alquenileno C_2-C_5 o alquinileno C_2-C_5, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q comprende un grupo indolilo que se encuentra 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_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o

sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, 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-diihidrobenzofuran-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.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_5, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono se encuentran unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C_3-C_8;

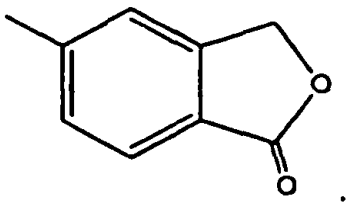
(c) R^3 es carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo alquilo C1-C8, carboxi, alcoxicarbonilo, aril alquilo C1-C8, aril haloalquilo C1-C8, heterociclil alquilo C1-C8, heteroaril alquilo C1-C8, carbociclo alquenilo C2-C8, arilo alquenilo C2-C8, heterociclil alquenilo C2-C8 o heteroaril alquenilo C2-C8, cada uno de ellos sustituidos de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el cada grupo sustituyente de R3 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido de manera opcional por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona;

(d) B es el grupo metileno o 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-fenetil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)$_4$-metil-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-bifenil-4-ilmetil-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-ciclohexil-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-2-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-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 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 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-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2,5-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 2-(2,5-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida de ácido 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-pentanoico; (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-fenetilpentanoico; (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-(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-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-metilpentanoico; (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-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; 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 2-bencil-2-hidroxi-N-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)$_4$-fenilbutiramida.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta la Fórmula I, en la que

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera 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_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, alcanoilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra monosustituido o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o 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 para formar un anillo espiro C_3-C_8 cicloalquilo:

(c) R^3 es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquileno C_1-C_5, alquenileno C_2-C_5 o alquinileno C_2-C_5, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes, en el que cada grupo sustituyente de B es de manera independiente alquilo C_1-C_3, hidroxi, halógeno, amino u oxo;

(e) D se encuentra ausente;

(f) E es el grupo NR^6R^7 en el que R^6 y R^7 son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, alcoxi C_1-C_8, alqueniloxi C_2-C_8, alquiniloxi C_2-C_8, hidroxi, carbociclilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, acilo, heteroarilo, carbociclo alquilo C_1-C_8, aril alquilo C_1-C_8, aril haloalquilo C_1-C_8, heterociclil alquilo C_1-C_8, heteroarilo alquilo C_1-C_8, carbociclo alquenilo C_2-C_8, aril alquenilo C_2-C_8, heterociclil alquenilo C_2-C_8, heteroaril alquenilo C_2-C_8, o alquil tio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidada hasta sulfóxido o sulfona, cada uno sustituido opcionalmente y de manera independiente con uno o tres grupos sustituyentes, en el que cada sustituyente del grupo R^6 o R^7 son 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo que se encuentra 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_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5, alqueniloxi C_2-C_5, alquiniloxi C_2-C_5, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro o amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5; o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona, en el que cada grupo sustituyente de Q se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres grupos sustituyentes que se escogen entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halógeno, hidroxi, 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-trifluorometil-butilamina; 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-trifluorometil-butilamina; 1-(4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-trifluorometil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-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-cloro-1H-indol-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-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-fluoro-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-fluoro-fenil)-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-1-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-3-il-1-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-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)-3-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometilbutiamina; 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.

En otra realización, al menos dicho DIGRA presenta Fórmula I, en la que A, B, D, E, R1, R2, R6 y R7 tienen los significados descritos inmediatamente antes, y R^3 es 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, alcoxicarbonilo, aril alquilo C_1-C_8, aril haloalquilo C_1-C_8, haloalquilo, heterociclil alquilo C_1-C_8, heteroaril alquilo C_1-C_8, carbociclo alquenilo C_2-C_8, aril alquenilo C_2-C_8, heterociclil alquenilo C_2-C_8, o heteroaril alquenilo C_2-C_8, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o tres grupos sustituyentes, en el 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, alcanoilo C_1-C_5, aroilo, alcoxicarbonilo C_1-C_5, alcanoiloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_1-C_5, dialquilaminocarboniloxi C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, alcanoilamino C_1-C_5, alcoxicarbonilamino C_1-C_5, alquilsulfonilamino C_1-C_5, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en el que el átomo de nitrógeno se encuentra mono- o di-sustituido opcionalmente de manera independiente por alquilo C_1-C_5, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con alquilo C_1-C_5 o alquiltio C_1-C_5 en el que el átomo de azufre se encuentra oxidado de manera opcional hasta sulfóxido o sulfona; en el que R^3 no puede ser trifluorometilo.

Ejemplos de estos compuestos incluyen 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetilbutilamina; 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 1-ciclohexil-metil-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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-butilamina, 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]-piridin-2-ilmetil)-butilamina; 2-[3-amino-1,1,3-trimetil-4-(1H-pirrolo[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-indo-6-carbonitrilo.

Otros compuestos que pueden funcionar como DIGRAs y métodos para su preparación se describen, por ejemplo, en las publicaciones de patente de EE.UU. 2004/0029932, 2004/0162321, 2004/0224992, 2005/0059714, 2005/0176706, 2005/0203128, 2005/0234091, 2005/0282881, 2006/00148787, 2006/0030561, 2006/0116396, 2006/0189646 y 2006/0189647.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento, reducción, mejora o alivio de una enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo como se define en las reivindicaciones. En una realización, dicha enfermedad o trastorno presenta etiología de inflamación. En otra realización, dicha inflamación es una inflamación crónica. La composición farmacéutica oftálmica comprende al menos un DIGRA, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente como se define en las reivindicaciones. En un

aspecto, la composición farmacéutica comprende además un vehículo aceptable farmacéuticamente.

La concentración de DIGRA o de una de sus sales 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 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml).

En una realización, 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 de la presente invención puede comprender una disolución salina estéril. En otra realización, se pueden revestir partículas de tamaño micrométrico o nanométrico de DIGRA, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente con un tensioactivo aceptable fisiológicamente (se describen ejemplos a continuación), posteriormente se dispersan las partículas en un medio líquido. El revestimiento puede mantener las partículas en suspensión.

En otro aspecto, la composición de la presente invención puede además comprender un tensioactivo no iónico, tal como polisorbatos (tal como polisorbato 80 (poli(monoleato de oxietilen sorbitán), polisorbato 60 (poli(monoestearato de oxietilen sorbitán), polisorbato 20 (poli(monolaurato de oxietilen sorbitán), comúnmente conocidos por sus nombres comerciales de 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 de 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, tales como los conocidos comúnmente por sus nombre comerciales Tetronic®, por ejemplo, Tetronic® 1508 o Tetronic® 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij®, Myrj® y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosohexanoilico, etc) con cadenas de carbono que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tal como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). Dichos compuestos se describen en Martindale, 34th ed., pp. 1411-1416 (Martindale, “The Complete Drug Reference”, S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, London, 2005) y en Remington, “The Science and Practice of Pharmacy”, 21st Ed., p. 291 y los contenidos del capítulo 22, Lippicott Williams & Wilkins, New York, 2006). La concentración de 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 invención puede incluir aditivos tales como tampones, diluyentes, vehículos, adyuvantes y otros excipientes. Se puede usar cualquier tampón aceptable farmacológicamente para aplicación al ojo. Se pueden emplear otros agentes en la composición con varios fines. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tamponadores, conservantes, co-disolventes, aceites, humectantes, emolientes, estabilizadores o anti-oxidantes. Los conservantes solubles en agua que se pueden usar incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, 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 solubles en agua apropiados que se pueden emplear incluyen carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc, según está aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. (“US FDA”) para la ruta deseada de administración. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema entre aproximadamente 2 y aproximadamente 11. Como tal, el agente tamponador puede ser tanto como aproximadamente 5 % en peso, sobre la base en peso de la composición total. También se pueden incluir en la disolución electrolitos tales como, pero no limitados a, cloruro de sodio y cloruro de potasio.

En un aspecto, el pH de la composición se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 11. De manera alternativa, el pH de la composición se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8. En otra realización, la composición comprende un tampón que tiene un pH e uno de dichos intervalos de pH.

En otro aspecto, la composición presenta un pH de aproximadamente 7. De manera alternativa, la composición presenta un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

En otro aspecto, la composición presenta un pH de aproximadamente 7,4.

En otro aspecto, la composición también puede comprender un compuesto de modificación de la viscosidad designado para facilitar la administración de la composición al sujeto o para favorecer la bio-disponibilidad en el sujeto. En otro aspecto, el compuestos de modificación de la viscosidad se puede escoger de manera que la

composición no se disperse fácilmente tras ser administrada en el interior de la estructura 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 la celulosa, tales como hidroxipropilmetil celulosa ("HPMC"), carboximetil celulosa ("CMC") de sodio, hidroxipropil celulosa ("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 ácidos acrílicos. En general, la viscosidad deseada puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 centipoises ("cps").
También se describe una composición para tratar, reducir, mejorar o aliviar una enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo, En una realización, la enfermedad o trastorno presenta etiología de inflamación. En otra realización, dicha inflamación es una inflamación crónica. En otro aspecto, la enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo se escoge entre el grupo que consiste en DR, AMD, DME, uveitis posterior y sus combinaciones. En otro aspecto, dicha uveitis posterior se escoge entre el grupo que consiste en coroiditis, retinitis, vasculitis, neuritis óptica y sus combinaciones. La composición comprende (a) al menos un DIGRA, uno de sus pro-fármacos, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente; y (b) un material que se escoge entre el grupo que consiste en (i) agentes anti-inflamatorios distintos de DIGRA, uno de sus pro-fármacos, y una de sus sales aceptables farmacéuticamente; (ii) agentes anti-angiogénicos; y (iii) sus combinaciones; estando presente dicho DIGRA, su pro-fármaco o una de sus sales aceptables farmacéuticamente, agente anti-inflamatorio o agente anti-angiogénico en cantidades eficaces para tratar, reducir, mejorar o aliviar dicha enfermedad o trastorno de al parte trasera del ojo. En una realización, dicho agente anti-inflamatorio se escoge entre el grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios no esteroidales ("NSAIDs"), ligandos del recepto-γ activado proliferador de peroxisoma ("PPARγ"), sus combinaciones y sus mezclas.

Ejemplos de los NSAIDs 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, acemetacina, aclofenaco, amfenaco, amtolmetina, guacilo, bromfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco de sodio, etodolaco, felbinaco, ácido fenclocico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiacínico, mofezolaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tometina, tropesina, zomepiraco), derivados de ácido arilbutírico (por ejemplo, bumadizon, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (por ejemplo, clidanaco, cetorolaco, tinoridina), derivados de ácido arilpropiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, ibuprofeno, ibuproxamo, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piquetoproleno, pirprofeno, pranoprofeno, ácido proticínico, suprofreno, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (por ejemplo difenamizol, epirizol), pirazolonas (por ejemplo, apazona, benciperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados de ácido salicílico (por ejemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetisalicilato de calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, salicilamida o ácido acético, ácido salicilsulfúrico, salslato, sulfasalazina), tiazincarboxamidas (por ejemplo, ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lorxnoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ε-acetamidocaproico- S-(5´-adenosil)-L-metionina, 3-amino-4-hidroxibutírico, amixetrina, bendazaco, bencidamina, α-bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, amorfazona, fepradinol, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, procuazona, suerpóxido dismustasa, tenidap, zileutron, sus sales aceptables fisiológicamente, sus combinaciones y sus mezclas.

En otro aspecto de la presente invención, un agente anti-inflamatorio es un molécula de enlace PPAR. En una realización, dicho molécula de enlace de PPAR es PPARα-, PPARδ- o PPARγ-. En otra realización, dicha molécula de enlace es un agonista de PPARα, PPARδ o PPARγ. Dicho ligando de PPAR se une y activa PPAR para modular la expresión de los genes que contienen el elemento apropiado de respuesta del proliferador de peroxisoma en su zona de promotor.

Los agonistas de PPARγ pueden inhibir la producción de TNF-α y de otras citocinas inflamatorias por parte de los macrófagos humanos (C-Y. Jiang et al., Nature, Vol. 391, 82-86 (1998)) y linfocitos T (A.E. Giorgini et al., Horm. Metab. Res. Vol. 31, 1-4 (1999)). Más recientemente, se ha observado que el agonista natural PPARγ 15-desoxi-Δ-12,14-prostaglandina J2 (o "15-desoxi-Δ-121,4-PGJ2") inhibe la neovascularización y la angiogénesis (X. Xin et al., J. Biol. Chem. Vol. 274:9116-9121 (1999)) en córnea de rata. Spiegelman et al., en la patente de EE.UU. 6.242.196, divulgan métodos para inhibir la proliferación de células hiper-proliferativas con respuesta frente a PPARγ usando agonistas de PPARγ; se divulgan numerosos agonistas PPARγ sintéticos por parte de Spiegelman et al., así como también métodos para diagnosticar células hiperproliferativas con respuesta a PPARγ. Las PPARs se expresan de manera diferente en células normales que en células enfermas. PPARγ se expresa, en diferentes grados, en distintos tejidos del ojo, tal como algunas capas de la retina o de la córnea, el coriocapilar, la úvea, la epidermis conjuntiva y los músculos intra-oculares (véase, por ejemplo la patente de EE.UU. 6.316.465).

En un aspecto, el agonista de PPARγ usado en la composición de la presente invención es una tiazolidindiona, uno

de sus derivados o uno de sus análogos. Ejemplos de agonistas de PPARγ basados en tiazolidindiona incluyen pioglitazona, troglitazona, ciglitazona, englitazona, rosiglitazona y sus derivados químicos. Otros agonistas de PPARγ incluyen clofibrato (etil-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionato)- ácido clofíbrico (ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico), GW 1929 (N-(2-benzofenil)-O{2-(metil-2-piridinilamino)etil}-L-tirosina), GW 7647 (ácido 2-{{4-{2-{{(ciclohexilamino)carbonil}(4-ciclohexibutl)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 PPARγ es 15-desoxi-Δ-12, 14 PG J2.

Ejemplos de agonistas de PPARγ incluyen los fibratos, tales como fenofibrato y gemfibrozil. Un ejemplo de agonista de PPARδ es GW 501516 (disponible en Axxora LLC, San Diego, California o EMD Biosciences, Inc., San Diego, California).

En otro aspecto, el agente anti-angiogénico incluido en la composición farmacéutica de la presente divulgación se escoge entre el grupo que consiste en: (i) compuestos que interactúan con e inhiben la actividad aguas abajo de VEGF extracelular; (ii) compuestos que interactúan con al menos un receptor de VEGF y lo convierte en considerablemente no disponible para interactuar con VEGF; (iii) compuestos que reducen el nivel de expresión de VEGF; y (iv) sus combinaciones.

En una realización, los compuestos que interactúan e inhiben la actividad aguas abajo de VEGF extracelular comprenden un ligando de ácido nucleico que se une a VEGF extracelular, evitando considerablemente que éste participe en la cascada angiogénica. Ejemplos de dicho ligando de ácido nucleico son los aptámeros VEGF descritos en las patentes de EE.UU. 6.426.335; 6.168.778; 6.147.204; 6.051.698 y 6.051.020. En una realización, dicho ligando de ácido nucleico comprende el aptámero de antagonista de VEGF conocido por su nombre comercial “Macugen®”, comercializado por OSI Eye Tech Pharmaceuticals (Melleville, Nueva York). En otra realización, el compuesto que interactúa e inhibe la actividad aguas abajo de VEGF extracelular comprende un anticuerpo anti-VEGF, tal como un anticuerpo monoclonal recombinante conocido como Lucentis® (ranibizumab, desarrollado por Genentech, San Francisco Sur, California).

En un aspecto de la presente divulgación, los compuestos que interactúan con al menos un receptor de VEGF y que lo convierten en considerablemente no disponible para interactuar con VEGG comprenden inhibidores de VEGF tirosina quinasa, que pueden ser una molécula sintética pequeña o proteína o fragmento de proteína que se une e los receptores de VEGF de transmembrana y neutraliza su activación, haciéndolos incapaces de iniciar o participar más en la expresión de VEGF u otros factores angiogénicos.

Ejemplos de inhibidores de VEGF tirosina quinasa sintéticos incluyen los compuestos divulgados en las patentes de EE.UU. 6.958.340; 6.514.971; 6.448.077 y las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. 2005/0233921, 2005/0244475, 2005/0143442 y 2006/0014252.

En otro aspecto, se puede reducir el nivel de VEGF mediante interferencia con la transcripción del gen de VEGF por medio de unión de un inhibidor orgánico de pequeño tamaño del gen VEGF para dicho gen, tal como uno de los compuestos divulgado en la solicitud de patente de EE.UU. 2003/0282849.

Otros agentes anti-angiogénicos apropiados que se pueden usar en la composición de la presente divulgación se describen en la publicación de patente de EE.UU. Nº. de Serie 60/797.608, expedida el 7 de mayo de 2006.

En otro aspecto, el método para preparar la composición de la presente divulgación comprende combinar: (i) al menos un DIGRA, uno de sus pro-fármacos o una de sus sales aceptables farmacéuticamente; y (ii) un material que se escoge entre el grupo que consiste en un agente anti-inflamatorio distinto de DIGRA, agentes anti-angiogénicos, y sus combinaciones; y (iii) un vehículo aceptable farmacéuticamente. En una realización, dicho vehículo puede ser una disolución salina estéril o un tampón aceptable farmacéuticamente. En otra realización, dicho vehículo comprende un medio hidrófobo, tal como un aceite aceptable farmacéuticamente. En otra realización, dicho vehículo comprende una emulsión de material hidrófobo en agua.

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

En algunas circunstancias, también pueden resultar apropiados o deseable otros tampones, tales como tampones basados en HEPES (N-{2-hidroxietil}peperazin-N´-{ácido 2-etanosulfónico}) que tienen un pKa de 7,5 a 25 ^{o}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 pKa de 7,1 a 25 ^{o}C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,4-7,8; MOPS (ácido 3-{N-morfolino}propanosulfónico) que tiene un pKa de 7,2 a 25 ^{o}C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,5-7,9; TES (ácido N-tris{hidroximetil}-metil-2-aminoetanosulfónico) que tiene un pKa de 7,4 a 25 ^{o}C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; MOBs (ácido 4-{N-morfolino}butanosulfónico) que tiene un pKa de 7,6 a 25

°C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,9-8,3; DIPSO (ácido 3-(N,N-bis-{2-hidroxietil}amino)-2-hidroxipropano) que tiene un pKa 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 pKa 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 pKa de 8,4 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,7-9,1; TABS (ácido N-tris(hidroximetil)metil-4-aminobutanosulfónico) que tiene un pKa de 8,9 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,2-9,6; AMPSO (ácido N(1,1,-dimetil-2-hidroxietil)3-amino-2-hidroxipropanosulfónico) que tiene un pKa 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 pKa de 9,5 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente -8,6-10,0; CAPSO (ácido 3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-propanosulfónico) que tiene un pKa 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 pKa de 10,4 a 25 °C y un pH dentro del intervalo de aproximadamente 9,7-11,1;

En determinadas realizaciones, la composición de la presente invención se formula en un tampón que presenta un pH ligeramente ácido, tal como de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,8. En dichas realizaciones, la capacidad del tampón de la composición permite, de manera deseable, que la composición alcance de forma rápida un pH fisiológico después de la administración al interior del paciente.

Ejemplo de referencia 1

Se preparan por separado dos mezclas I y II homogeneizando los ingredientes que se muestran en la Tabla 1. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con veinte partes (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	
Macugen®	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,55 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Compuesto de Fórmula IV	50 mg

Ejemplo de Referencia 2

Se preparan por separado dos mezclas I y II homogeneizando los ingredientes que se muestran en la Tabla 2. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con veinte partes (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	
Macugen®	0,2 g
4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)-N-piridin-4-ilpirimidin-2-amina (un inhibidor de tirosina quinasa)	0,3 g
Carbopol 934 P NF	0,25 g
Agua purificada	99,25 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Compuesto de Fórmula IV	50 mg

Ejemplo de Referencia 3

Se preparan por separado dos mezclas I y II homogeneizando los ingredientes que se muestran en la Tabla 3. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con veinte partes (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	
Lucentis®	0,2 g
Carbopol 934 P NF	0,25 g
Agua purificada	99,55 g
Mezcla II	
Propilen glicol	3 g
Triacetina	7 g
Compuesto de Fórmula IV	50 mg
EDTA	0,1 mg

Ejemplo de Referencia 4

Se preparan por separado dos mezclas I y II homogeneizando los ingredientes que se muestran en la Tabla 4. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con veinte partes (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 4

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Lucentis®	0,3 g
N-isoxazol-3-il-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (un inhibidor de tirosina quinasa)	0,3 g
Carbopol 934 P NF	0,25 g
Aceite de oliva	99,15 g
Mezcla II	
Propilenglicol	7 g
Glicerina	3 g
Compuesto de Fórmula III	50 g
Ciclosporina A	5 g
HAP (30 %)	0,5 mg
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Nota: “HAP” indida fosfonatos de hidroxialquilo, tal como los conocidos con el nombre comercial de Dequest®	

Ejemplo de Referencia 5

Se mezclan juntos los ingredientes de la Tabla 5 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Povidona	1
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de fórmula IV	0,5
Lucetis®	0,1
Tiloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100
Nota: “BAK” indica cloruro de benzalconio	

Ejemplo de Referencia 6

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

Tabla 6

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Povidona	1,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3

Propilenglicol	3
Compuesto de fórmula IV	0,75
VEGF ribozima	0,1
Tiloxapol	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo de Referencia 7

Se mezclan juntos los ingredientes de la Tabla 7 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 7

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de fórmula IV	0,75
Lucentis®	0,1
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (un inhibidor de tirosina quinasa)	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Aceite de girasol	c.s. hasta 100

Ejemplo de Referencia 8

Se mezclan juntos los ingredientes de la Tabla 8 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 8

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilen glicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
ARNds que presenta una secuencia que corresponde a ARNm de VEGF de hebra única	0,2
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (un inhibidor de tirosina quinasa)	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo de Referencia 9

Se mezclan juntos los ingredientes de la Tabla 9 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 9

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilen glicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Lucentis®	0,2
ARNds que presenta una secuencia que corresponde a ARNm de VEGF de hebra única	0,2
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (un inhibidor de tirosina quinasa)	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Aceite de maíz	c.s. hasta 100

Ejemplo de Referencia 10

Se mezclan juntos los ingredientes de la Tabla 10 durante al menos 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla combinada a 6,2-6,4 usando NaOH 1N.

Tabla 10

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glicerina	3
Propilen glicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Macugen®	0,2
Anticuerpo de polipéptido contra VEGFR-2	0,3
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (un inhibidor de tirosina quinasa)	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

En otro aspecto, el DIGRA o su sal aceptable farmacéuticamente, y el agente anti-inflamatorio se incorporan a la formulación para administración tópica, administración sistémica, inyección periocular o inyección intravítrea. De manera deseable, una formulación inyectable intravítrea puede comprender un vehículo que proporciona una liberación prolongada de los principios activos, tal como durante un período mayor que aproximadamente 1 semana (o mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 meses). En determinadas realizaciones, de manera deseable la formulación de liberación prolongada comprende un vehículo que es insoluble o únicamente moderadamente soluble en la fase vítrea. Dicho vehículo puede ser un líquido de base oleosa, emulsión, gel o semisólido. Ejemplos de líquidos de base oleosa 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.

En otro aspecto de la presente divulgación, el compuestos o la composición se pueden inyectar por vía intravítrea, por ejemplo a través de la pars plana del cuerpo ciliar, para tratar o prevenir el glaucoma o su avance, usando una aguja de calibre fino, tal como una aguja de 25-30. Típicamente, se administra al paciente una cantidad de aproximadamente 25 µl a aproximadamente 100 µl de una composición que comprende un DIGRA, uno de sus pro-fármacos, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente. La concentración de dicho DIGRA, su pro-fármaco o su sal aceptable farmacéuticamente se escoge entre los intervalos descritos anteriormente.

En otro aspecto, se incorpora un DIGRA o una de sus sales aceptables farmacéuticamente al interior de un dispositivo oftálmico que comprende un material biodegradable, y se implanta el dispositivo en el interior de un sujeto para proporcionar un tratamiento a largo plazo (por ejemplo, mayor que aproximadamente 1 semana, o mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses) de la enfermedad inflamatoria crónica. Dicho dispositivo se puede

implantar por un médico experto en el tejido ocular o periocular del sujeto.

En otro aspecto de la presente divulgación, la composición es para su uso en un método para tratar, reducir, mejorar, o aliviar una enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo, que presenta una etiología de inflamación, en el que la composición comprende un DIGRA, uno de su pro-fármaco, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente; y se administra al sujeto en una cantidad y frecuencia para tratar, reducir, mejorar o aliviar la enfermedad o trastorno del sujeto.

En una realización, el DIGRA se escoge entre los descritos anteriormente.

En otra realización, dicha inflamación es una inflamación crónica.

En otra realización, dicha condición o trastorno se escoge entre el grupo que consiste en DR, AMD, DME, uveitis posterior y sus combinaciones.

En otra realización de la presente divulgación, la composición además comprende: (i) un agente anti-inflamatorio distinto de DIGRA, uno de sus pro-fármacos y una de sus sales aceptables farmacéuticamente; (ii) un agente anti-angiogénico; o (iii) una de sus combinaciones. Dicho agente anti-inflamatorio o agente anti-angiogénico se escoge entre los descritos anteriormente. La concentración del DIGRA, su pro-fármaco, su sal aceptable farmacéuticamente, el agente anti-inflamatorio o el agente anti-angiogénico se escoge entre los intervalos descritos anteriormente.

En otro aspecto de la presente divulgación, el DIGRA, su pro-fármaco o su sal aceptable farmacéuticamente, con o sin agente anti-inflamatorio y/o agente anti-angiogénico adicional, se incorporan a la formulación para administración tópica, administración sistémica, inyección periocular o inyección intravítrea. De manera deseable, la formulación intravítrea inyectable puede comprender un vehículo que proporciona una liberación prolongada de los principios activos, tal como un período mayor que aproximadamente 1 semana (o mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 meses).

En otro aspecto, el DIGRA, o su sal aceptable farmacéuticamente se incorporan al interior de un dispositivo oftálmico que comprende un material biodegradable, y el dispositivo se implanta en el interior de un sujeto para proporcionar un tratamiento a largo plazo (por ejemplo, mayor que aproximadamente 1 semana, o mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses) de una enfermedad de la parte trasera del ojo. Dicho dispositivo se puede implanta por parte de un médico experto en la parte trasera del ojo del paciente para la liberación prolongada del principio o principios activos. Un sistema de implante típico o dispositivo apropiado para su uso en el método de la presente invención comprende una matriz bio-degradable que contiene el principio o principios activos impregnados o dispersos en la misma. Ejemplos de sistemas de implante oftálmicos o dispositivos para la liberación prolongada del principio activo se divulgan en las patentes de EE.UU. 5.378.475; 5.773.019; 5.902.598; 6.001.386; 6.051.576 y 6.726.918.

En otro aspecto, la composición de la presente invención se administra una vez a la semana, una vez al mes, una vez al año, dos veces al año, cuatro veces al año, o con la frecuencia apropiada que se determine para el correcto tratamiento, reducción, mejora o alivio de la enfermedad o trastorno.

También se describe una composición para su uso en un método para tratar, reducir, mejorar o aliviar una enfermedad o trastorno de la parte trasera del ojo que presenta etiología de inflamación (en particular, inflamación crónica). Se aplican las siguientes etapas: (a) se administra una cantidad de la composición que comprende un DIGRA, uno de su pro-fármacos o una de sus sales aceptables farmacéuticamente a un sujeto con una primera frecuencia suficiente para tratar, reducir, mejorar o aliviar la enfermedad o trastorno del sujeto; y (b) se prepara un procedimiento que se escoge entre el grupo que consiste en proto-coagulación, terapia foto-dinámica y sus combinaciones en el individuo, con una segunda frecuencia suficiente para tratar, reducir, mejorar o aliviar la enfermedad o el trastorno del sujeto. En una realización, la composición además comprende un agente anti-inflamatorio distintos de DIGRA, un agente anti-angiogénico o una de sus combinaciones. Ejemplos de estos materiales se describen a continuación en el presente documento.

En una realización, la primera frecuencia y la segunda frecuencia son la misma. En otra realización, la primera frecuencia y la segunda frecuencia son diferentes. En otra realización, dicha administración y dicha preparación se llevan a cabo de forma secuencial. En otra realización, dicha preparación se lleva cabo antes de la administración. En otra realización, dicha preparación se lleva a cabo después de dicha administración. Por ejemplo, la primera y la segunda frecuencia pueden ser una vez a la semana, una vez al mes, una vez al año, dos veces al año, cuatro veces al año, u otras frecuencias, escogiéndose dichas primera frecuencia y dicha segunda frecuencia según resulte apropiado para la enfermedad y para el objetivo del tratamiento.

En la terapia de foto-coagulación, se dirige una luz de alta energía desde un láser sobre la vasculatura filtrante para coagular el fluido y alrededor de los nuevos filtrantes, basándose en la transferencia de energía térmica generada por el láser sobre el tejido patológico. Los sistemas de foto-coagulación se encuentran actualmente disponibles.

En la terapia foto-dinámica (“PDT”), se administra un foto-sensibilizador (fármaco activado con luz) al interior del

paciente, típicamente por ruta intravenosa seguido de la aplicación de luz de longitud de onda apropiada dirigida sobre tejido patológico, tal como la vasculatura filtrante. Las fuentes de luz usadas más comúnmente son láseres no térmicos o diodos que emiten luz ("LEDs"). Tras la exposición a luz de una longitud de onda absorbida por el fotosensibilizador, se inicia una cascada de transferencia de energía, culminando en la formación de un oxígeno reactivo, que genera radicales libres. Estos radicales libres, a su vez, rompen las estructuras celulares o funciones, conduciendo a la muerte de las células endoteliales y, de este modo, a la prevención de una nueva vascularización. Ejemplos de foto-sensibilizadores incluyen los divulgados en las patentes de EE.UU. 7.015.240 y 7.060.695.

Comparación de glucocorticoides y DIGRAs

Uno de las acciones indeseadas más frecuentes de la terapia de glucocorticoides es la diabetes por esteroides. La razón de este estado no deseado es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado mediante la inducción de la transcripción de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y en el metabolismo de los aminoácidos libres que se producen a partir de la degradación de las proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave en el metabolismo catabólico del hígado es la tirosina aminotransferesas ("TAT"). Se puede determinar la actividad de esta enzima foto-métricamente a partir de cultivos celulares de células de hepatoma de rata. De este modo, se puede comparar la gluconeogénesis por medio de un glucocorticoide con la del DIGRA midiendo la actividad de esta enzima. Por ejemplo, en un procedimiento, se tratan las células durante 24 horas con la sustancia de ensayo (un DIGRA o un glucocorticoide) y posteriormente se mide la actividad de TAT. A continuación, se comparan las actividades TAT para el DIGRA seleccionado y el glucocorticoide. Se pueden usar otras enzimas hepáticas en lugar del TAT, tal como fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucosa-6-fosfatasa o fructosa-2,6-bifosfatasa. De manera alternativa, se pueden medir los niveles de glucosa en sangre en un modelo animal directamente y se pueden comparar para sujetos individuales que se tratan con un glucocorticoide para una enfermedad escogida y los que se tratan con un DIGRA para la misma enfermedad.

Otro resultado no deseado de terapia de glucocorticoide es la catarata inducida por GC. El potencial catarato-génico del compuesto o composición se puede determinar cuantificando el efecto del compuesto o de la composición sobre el flujo de los iones 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 de iones, por ejemplo, técnicas electro-fisiológicas o técnicas de formación de imágenes de flujo de iones (tal como con el uso de colorantes fluorescentes). Un método in vitro ejemplar para determinar el potencial cataratogénico del compuesto o de la composición se describe en la publicación de solicitud de patente 2004/0219512.

Otro resultado no deseado de la terapia con glucocorticoides es la hipertensión. Se midió directamente y se comparó la tensión arterial de sujetos similares tratados con glucocorticoides y con DIGRA para un trastorno con inflamación.

Otro resultado no deseado de la terapia con glucocorticoides es un valor de IOP elevado. Se midió directamente y se comparó el valor de IOP de sujetos similares tratados con glucocorticoides y DIGRA para un trastorno con inflamación.

ENSAYO: Comparación de DIGRA con Fórmula IV con dos corticoesteroides y un NSAID para el tratamiento de la inflamación.

1. INTRODUCCIÓN

Los procesos inflamatorios presentan un origen multidimensional y se caracterizan por episodios complejos celulares y moleculares que implican numerosos componentes, que no se han identificados en su totalidad. Las prostaglandinas se encuentran entre estos mediadores y juegan un importante papel en determinadas formas de inflamación ocular. La paracentesis de la cámara anterior en ojo de ratón induce la reacción inflamatoria debida a la ruptura de la barrera sangre-agua ("BAB"), que se encuentra mediada, al menos en parte, por la prostaglandina E2 [Referencias 1-3 siguientes]. La administración intraocular o tópica de PGEs rompe el BAB [Referencia 4 siguiente]. El programa de tratamiento adoptado en este estudio fue similar al del programa de tratamiento clínico con NSAIDs (Ocufen) usado por cirujanos para pacientes antes de la cirugía de cataratas. Los inventores han investigado un agonista de receptor de glucocorticoide disociado ("BOL-303242-X", compuesto que presenta la Formula IV anterior) a diferentes dosificaciones sobre un modelo de parecentesis de conejo que evalúa los niveles de biomarcadores acuosos, y la actividad de MPO en el iris-cuerpo ciliar en comparación con el vehículo, dexametasona, loteprednol y flubiprofeno.

2. MÉTODOS

2.1. Fármacos y materiales

2.1.1. Productos de ensayo

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

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

Visumetazone® (formulación tópica de Dexametasona 0,1 %), lote T253, Visufarma, Roma, Italia.

Lotemax® (formulación tópica de Loteprednol 0,5 %), lote 078061, B&L, Macherio, Italia.

Ocufen® (formulación tópica flurbiprofeno 0,03 %), lote E45324, Allergan, Westport, Irlanda.

2.2. Animales

Especies: conejo

Raza: Nueva Zelanda

Fuente: Morini (Reggio Emila, Italia)

Sexo: Macho

Edad al comienzo del experimento: 10 semanas

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

Número total de animales: 28

Identificación: Oreja marcada con un código alfanumérico (es decir, A1 significa producto de ensayo A y animal 1)

Justificación: el conejo es una especie de roedor estándar usada en estudios farmacológicos. El número de animales usados en este estudio es, a juicio de los investigadores implicados, el número mínimo necesario para llevar a cabo de forma apropiada este tipo de estudio y es coherente con las recomendaciones legislativas en todo el mundo.

Aclimatación/garantía: Tras la llegada, un miembro del equipo veterinario evaluó el estado de salud general de los animales. Trascurrieron siete días desde la recepción del animal y el comienzo del experimento con el fin de aclimatar los animales al entorno de laboratorio y observarlos para el desarrollo de la enfermedad infecciosa.

Mantenimiento de los animales: los animales se colocaron en un espacio desinfectado y limpio, con una temperatura constante (22 ± 1 oC), humedad (relativa, 30 %) y bajo un ciclo constante de luz-oscuridad (luz entre las 8.00 y las 20:00). Disponibilidad de alimento comercial y agua corriente según demanda. Se midieron sus pesos corporales justo antes del experimento (Tabla T-1). Todos los animales presentaron un peso por debajo de la parte central de la curva de distribución de peso corporal (10 %). Se sustituyeron cuatro conejos por animales de edad y peso similares procedentes del mismo vendedor ya que tres de ellos mostraron signos de inflamación ocular y uno murió al llegar.

Provisiones de bienestar de los animales: todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las recomendaciones de ARVO (Association for Research in Vision and Opthalmology) sobre el uso de animales en investigación. No existe sistema de ensayo alternativo que haya sido validado de forma adecuada para permitir la sustitución del uso de animales vivo en este estudio. Cada esfuerzo se llevó a cabo para obtener la máxima cantidad de información al tiempo que se reducía al mínimo el número de animales necesario en este estudio. Desde lo mejor del conocimiento de los inventores, este estudio no resulta innecesario o duplicado. Se revisó y aprobó el protocolo de estudio por parte del Animal Care and Use Committee (IAUCC) de la Universidad de Catania y cumple con los estándares aceptables sobre cuidados de bienestar animal.

2.3. Preparaciones experimentales

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 siguiente tabla.

Tabla 8

Grupo	Nº conejos	Tratamiento		Observaciones y mediciones	Terminación y ensayos
I	4	CTR	50 µl de gotas a 180, 120, 90 y 30 minutos antes de la primera paracentesis, y a 15, 30 y 90 minutos después de la primera paracentesis	Observaciones clínicas y diámetro pupilar a 180 y 5 min antes de la primera paracentesis, y a 5 minutos antes de la segunda paracentesis Paracentesis a 0 y 2 horas	Terminación inmediatamente después de la segunda paracentesis Humor acuoso recogido para PEG2, proteína, leucocitos y mediciones de LTB_4 Iris-cuerpo ciliar recogido para la medición de actividad de MPO
II	4	BOL 1 %			
III	4	BOL 0,5 %			
IV	4	BOL 0,1 %			
V	4	LE 0,5 %			
VI	4	Dex 0,1 %			
VII	4	F 0,03 %			
CTR = vehículo; BOL = BOL-303242-X; LE = etabonato de loteprednol; Dex = dexametasona; F = flurbiprofeno					

Se asignó aleatoriamente a cada producto de ensayo una letra de A a G.

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

B = Ocufen (flurbiprofeno 0,03 %).

C = Visumetazona (desmetasona 0,1 %)

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

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

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

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

2.3.2. Preparación de reactivos para el ensayo de MPO

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

Se disolvieron 3,9 g de NaH_2PO_4 $2H_2O$ en un matraz volumétrico hasta 500 ml con agua. Se ajustó el pH hasta pH = 6 con NaOH 3N.

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

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

2.3.2.3. O-dianisidina 2 HCl (0,0167 %) / disolución de H_2O_2 (0,0005 %)

Se preparó la disolución nueva. Se diluyeron diez microlitros de H_2O_2 (30 % en peso) hasta 1 ml con agua (disolución A). Se disolvieron 7,5 mg de o-dianisidina 2 HCl en 45 ml de tampón de fosfato y se añadieron 75 µl de disolución A.

2.4. Protocolos experimentales

2.4.1. Tratamiento de los animales y recogida de muestras

Se colocó cada conejo en un dispositivo de restricción y se marcó con un código alfanumérico. Se instilaron las formulaciones (50 µl) en el interior del saco conjuntivo de ambos ojos 180, 120, 90 y 30 minutos después de la primera paracentesis; posteriormente, 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 Zoletil® 5 mg/kg (Virbac; tiletamina HCl 2,5 mg/kg y zolezepam HCl 2,5 mg/kg) y se administró a cada ojo una gota de anestésico local (Novesina®, Novartis). Se llevó a cabo la paracentesis de la cámara anterior con una aguja de 16 G unida a una jeringa de tuberculina; se introdujo la aguja en la cámara anterior a través de la córnea, teniendo cuidado de no dañar los tejidos. Dos horas después de la primera paracentesis, se sacrificaron los animales con 0,4 ml de Tanax®

(Intervet International B.V.) y se llevó a cabo la segunda paracentesis. Se retiraron aproximadamente 100 µl de humor acuoso en la segunda paracentesis. Se dividió inmediatamente el humor acuoso en cuatro alícuotas y se almacenaron a -80 °C hasta el análisis. Posteriormente se elucidaron ambos ojos y se provocó una escisión con cuidado en el iris-cuerpo ciliar, de colocó en tubos de polipropileno y se almacenó a -80 °C hasta el 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 después de la segunda paracentesis.

2.4.3. Evaluación clínica

Se llevó a cabo la evaluación clínica de ambos ojos por medio de una lámpara de rendija (4179-T, Sbisa, Italia) a 180 minutos y 5 minutos antes de la primera paracentesis y 5 minutos después 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 vasos conjuntivos
2 = dilatación moderada del iris y de los vasos conjuntivos
3 = hiperemia iridal intensa con calentamiento de la cámara anterior
4 = hiperemia iridal intensa con calentamiento de la cámara anterior y presencia de exudados fribrosos

2.4.4. Medición de prostaglandina E_2 (PEG2)

Se usó el estuche de inmunoensayo PGE_2 (R&D Systems; Nº. Cat. KGE004; Nº. Lote 240010) para la determinación cuantitativa de PEG_2 en el humor acuoso. Se diluyeron once microlitos o 16 µl de humor acuoso hasta 110 µl o 160 µl con la disolución de diluyente de calibrador proporcionada con el estuche. Se introdujeron cien microlitros de las muestras y de los estándares en una placa de 96 pocillos y se registraron en una distribución de placa. Se trataron las muestras después del procedimiento de ensayo descrito en el estuche. Se usaron el lector de microplaca (GDV, Italia; modelo DV 990 B/V6) a 450 nm (corrección de longitud de onda a 540 nm) para llevar a cabo la calibración y analizar las muestras.

2.4.5. Medición de proteína

Se usó el estuche de cuantificación de proteínas (Fluka; Nº. Cat. 77371; Nº. Lote 1303129) para determinar la concentración de proteínas en el humor acuoso. Se diluyeron cinco microlitros hasta 100 µl con agua. Se introdujeron veinte microlitros de muestra y de estándar en una placa de 96 pocillos y se registraron en una distribución de placa. Se trataron las muestras siguiendo el procedimiento de ensayo descrito en el estuche. Se usó un lector de microplaca (GDV, Italia; modelo DV 990 B/V6) fijado a 670 nm para llevar a cabo la calibración y el análisis de las muestras.

2.4.6. Medición de leucocitos (PMN)

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

2.4.7. Medición de leucotrieno B_4 (LTB_4)

Para la determinación cuantitativa de la concentración de LTB_4 en el humor acuoso se usó un estuche de inmunoensayo de LTB_4 (R&D Systems; Nº. Cat. KGE006; Nº. Lot. 243623). Se diluyeron 11 µl de humor acuoso hasta 110 µl con la disolución de diluyente de calibrador proporcionada con el estuche. Se introdujeron 100 µl de las muestras en una placa de 96 pocillos y se registraron en una distribución de placa. Se trataron las muestras siguiendo el procedimiento de ensayo descrito en el estuche. Se usó un lector de microplaca (GDV, Italia; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 450 nm (corrección de longitud de onda a 540 nm) para llevar a cabo la calibración y analizar las muestras.

2.4.8. Medición de mieloperoxidasa (MPO)

Se midió la actividad de MPO como se ha descrito previamente por medio de Williams et al [5]. Se secaron con cuidado el iris-cuerpos ciliares, se pesaron y se sumergieron en 1 ml de disolución de bromuro hexa-decil-trimetil-amonio. Posteriormente, se sometieron a tratamiento de ultrasonidos las muestras durante 10 segundos sobre hielo por medio de un homogeneizador de ultrasonidos (HD 2070, Badelin electronic), se congelaron-descongelaron tres veces, se sometieron a tratamiento de ultrasonidos 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 2 HCl /H_2O_2. Se registró de forma continua el cambio en la 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:

$$MPO_{\text{unidad}/g} = \frac{(\Delta/\min)\cdot 10^6}{\varepsilon\cdot\mu l\cdot mg}$$

en la que ε = 11,3 mM^{-1}.

Se expresaron los valores en unidades de MPO / g de tejido.

2.5. Análisis de los datos

Se expresaron el diámetro pupilar, PGE_2, proteína, PMN y MPO como media ± SEM. Se llevó a cabo el análisis estadístico usando ANOVA de un factor seguido de un ensayo de post hoc de Newman-Keuls. Se expresó la puntuación clínica como % de ojos y se llevó a cabo el análisis estadístico usando Kruskal-Wallis seguido de un ensayo post hoc de Dunn. Se consideró P < 0,05 como estadísticamente significativo en ambos casos. Se usó un soporte lógico 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 sin procesar. No se encontró carácter significativo estadístico entre el CRT y todos los tratamientos.

3.2. Evaluación clínica

Los datos sin procesar se muestran en las tablas T-4 y T-5. Únicamente el grupo LE 0,5 % mostró una diferencia importante frente a CTR (p < 0,05).

3.3. Medición de prostaglandinas E_2 (PEG_2)

Se muestran los datos sin procesar en las Tablas T-6 y T-7. Los tratamientos 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

Se muestran los datos sin procesar en las Tablas T-8 y T-9. Se encontró carácter significativo estadístico para los tratamientos F 0,03 % y BOL 0,1 % frente a CTR con p < 0,001 y para BOL 0,5 % frente a CTR con p < 0,05.

3.5. Medición de leucocitos (PMN)

Los datos sin procesar se muestran en la tablas T-10 y T-11. Todos los tratamientos fueron estadísticamente significativos frente a CTR (p < 0,001).

3.6. Tratamiento con leucotrieno B_4 (LTB_4)

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

3.7. Medición de mieloperoxidasa (MPO)

Los datos sin procesar se muestran en las Tablas T-12 y T-13. Se ha encontrado carácter significativo estadístico 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 existió gran diferencia entre estas concentraciones de BOL-303242 y NSAID y los controles positivos de esteroides.

No hubo una profunda respuesta frente a la dosificación para BOL-303242-X, quizás porque la situación corresponde bien a la máxima eficacia o a la máxima exposición de fármaco a 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 los mismos efectos secundarios que los corticoesteroides.

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 E2 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.

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

ID del conejo	Sexo	Peso corporal (g)
A1	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

Tabla T-2 Datos sin procesar de diámetro de pupila a -180 minutos (basal), -5 minutos (5 minutos antes de la primera paracentesis) y a +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis) y diferencia calculada entre el valor a +115 minutos y el valor a -180 minutos.

Tratamiento	ID del conejo	Ojo	Diámetro			
			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
	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
F 0,03 %	B1	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
Dex 0,1 %	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
LE 0,5 %	D1	DX	6,0	6,0	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
BOL 0,1 %	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
BOL 0,5 %	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	7,0	-1,0
	F4	DX	7,0	7,0	6,0	-1,0
		SX	7,5	7,0	6,5	-1,0

(continuación)

Tratamiento	ID del conejo	Ojo	Diámetro			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: + 115 min	Δ(T3-T1)
BOL 1 %	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 de diámetro pupilar a T3 = + 115 min (5 min antes de la segunda paracentesis= y el valor de T1 = 180 min (basal) (media ± SEM).

Tratamiento	ID del grupo de conejo	Media (mm) Δ(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 sin procesar de diámetro de pupila a -180 minutos (basal), -5 minutos (5 minutos antes de la primera paracentesis) y a +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis) y diferencia calculada entre el valor a +115 minutos y el valor a -180 minutos.

Tratamiento	ID del conejo	Ojo	Diámetro		
			-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
F 0,03 %	B1	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
Dex 0,1 %	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

(continuación)

Tratamiento	ID del conejo	Ojo	Diámetro		
			-180 min	- 5 min	+ 115 min
LE 0,5 %	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
BOL 0,1 %	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
BOL 0,5 %	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
BOL 0,5 %	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 en porcentaje a -180 min (basal), -5 min (5 minutos antes de la primera paracentesis) y a + 115 min (5 minutos antes de la segunda paracentesis)

Tratamiento	ID grupo de 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	-	-	-	-

(continuación)

Tratamiento	ID grupo de conejo	N (ojos)	Puntuación (%)				
			0	1	2	3	4
+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	-	-

Tabla T-6 Datos sin procesar de los niveles de PEG_2 en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	PEG_2 (ng/ml)
CTR	2-A1-DX	3,81
	2-A1-SX	2,91
	2-A2-DX	4,77
	2-A2-SX	[1]N/A
	2-A3-DX	1,46
	2-A3-SX	3,00
	2-A4-DX	1,87
	2-A4-SX	1,88
F 0,03 %	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
Dex 0,1 %	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
LE 0,5 %	2-D1-DX	[2]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
BOL 0,1 %	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

(continuación)

Tratamiento	Muestra	PEG_2 (ng/ml)
BOL 0,5 %	2-E1-DX	2,31
	2-E1-SX	2,59
	2-E2-DX	N/D
	2-E2-SX	0,53
	2-E3-DX	0,75
	2-E3-SX	0,80
	2-E4-DX	1,62
	2-E4-SX	1,09
BOL 1 %	2-E1-DX	0,50
	2-E1-SX	1,87
	2-E2-DX	1,71
	2-E2-SX	4,04
	2-E3-DX	1,11
	2-E3-SX	3,78
	2-E4-DX	N/D
	2-E4-SX	N/D
[1]N/A = no disponible [2]N/D = no detectable, por debajo del límite de cuantificación		

Tabla T-7 Niveles de PGE_2 en las muestras de humor acuoso en la segunda parecentesis (media ± SEM).

Tratamiento	Grupo de muestra	Media (ng/ml))	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 sin procesar de los niveles de proteína en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	Proteína (ng/ml)
CTR	2-A1-DX	50,24
	2-A1-SX	53,51
	2-A2-DX	28,73
	2-A2-SX	[1]N/A
	2-A3-DX	40,09
	2-A3-SX	30,84
	2-A4-DX	41,79
	2-A4-SX	30,35
F 0,03 %	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
Dex 0,1 %	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	31,12
	2-C4-SX	32,40
Tratamiento	Muestra	PEG_2 (ng/ml)

(continuación)

Tratamiento	Muestra	Proteína (ng/ml)
LE 0,5 %	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
BOL 0,1 %	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
BOL 0,5 %	2-E1-DX	33,98
	2-E1-SX	33,65
	2-E2-DX	19,99
	2-E2-SX	27,11
	2-E3-DX	19,72
	2-E3-SX	36,35
	2-E4-DX	27,71
	2-E4-SX	32,24
BOL 1 %	2-E1-DX	20,99
	2-E1-SX	21,48
	2-E2-DX	15,1
	2-E2-SX	20,28
	2-E3-DX	20,94
	2-E3-SX	21,89
	2-E4-DX	20,03
	2-E4-SX	30,76
[1]N/A = no disponible		

Tabla T-9 Niveles de proteína en las muestras de humor acuoso en la segunda parecentesis (media ± SEM).

Tratamiento	Grupo de muestra	Media (ng/ml))	SEAM	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 10 Datos sin procesar de los números PMN en las 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	[1]N/A
	2-A3-DX	70
	2-A3-SX	80
	2-A4-DX	50
	2-A4-SX	40
F 0,03 %	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
Dex 0,1 %	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
LE 0,5 %	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
BOL 0,1 %	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
BOL 0,5 %	2-E1-DX	40
	2-E1-SX	20
	2-E2-DX	20
	2-E2-SX	10
	2-E3-DX	10
	2-E3-SX	10
	2-E4-DX	20
	2-E4-SX	40

(continuación)

Tratamiento	Muestra	PMN (número/µl)
BOL 1 %	2-E1-DX	30
	2-E1-SX	20
	2-E2-DX	30
	2-E2-SX	40
	2-E3-DX	20
	2-E3-SX	30
	2-E4-DX	40
	2-E4-SX	20
[1]N/A = no disponible		

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

Tratamiento	Grupo de muestra	Media (número/µl)	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 sin procesar de actividad de MPO en las muestras de iris-cuerpo ciliar recogidas tras la segunda parecentesis

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	[1]Volumen (µl)	[2]Δ/min	MOP unidad/g
CTR	A1-DX	41,7	40	0,021	1,11
	A1SX	42,3	40	0,024	1,26
	A2-DX	46,6	40	0,039	1,85
	A2-SX	40,5	40	0,037	2,02
	A3-DX	48,9	40	0,075	3,39
	A3-SX	51,1	40	0,049	2,12
	A4-DX	36,6	40	0,013	0,79
	A4-SX	38,8	40	0,019	1,08
F 0,03 %	B1-DX	39,5	100	0,049	1,10
	B1SX	42,7	100	0,082	1,70
	B2-DX	34,1	100	0,013	0,34
	B2-SX	36,6	100	0,031	0,75
	B3-DX	45,6	100	0,038	0,74
	B3-SX	38,0	100	0,027	0,63
	B4-DX	40,1	100	0,033	0,73
	B4-SX	42,6	100	0,061	1,27
Dex 0,1 %	C1-DX	36,4	100	0,029	0,71
	C1SX	45,8	100	0,031	0,60
	C2-DX	42,9	100	0,064	1,32
	C2-SX	42,7	100	0,023	0,48
	C3-DX	43,0	100	0,019	0,39
	C3-SX	46,8	100	0,024	0,45
	C4-DX	42,3	100	0,023	0,48
	C4-SX	36,1	100	0,021	0,51

(continuación)

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	[1]Volumen (µl)	[2]Δ/min	MOP unidad/g
LE 0,5 %	D1-DX	38,9	200	0,026	0,30
	D1SX	44,7	200	0,053	0,51
	D2-DX	35,9	200	0,067	0,81
	D2-SX	40,7	200	0,055	0,60
	D3-DX	46,3	200	0,076	0,73
	D3-SX	41,9	200	0,096	1,01
	D4-DX	46,7	[3]N/A	N/A	N/A
	D4-SX	32,9	N/A	N/A	N/A
BOL 0,1 %	E1-DX	43,6	100	0,051	1,04
	E1SX	37,2	100	0,042	1,00
	E2-DX	32,6	100	0,042	1,14
	E2-SX	37,4	100	0,045	1,06
	E3-DX	36,2	100	0,050	1,22
	E3-SX	45,1	100	0,031	0,61
	E4-DX	30,4	100	0,036	1,05
	E4-SX	42,3	100	0,031	0,65
BOL 0,5 %	F1-DX	45,8	100	0,044	0,85
	F1SX	38,2	100	0,040	0,93
	F2-DX	34,9	100	0,031	0,79
	F2-SX	42,0	100	0,049	1,03
	F3-DX	39,1	100	0,033	0,75
	F3-SX	40,6	100	0,034	0,74
	F4-DX	36,2	100	0,022	0,54
	F4-SX	39,5	100	0,026	0,58
BOL 1 %	G1-DX	32,4	100	0,024	0,66
	G1SX	43,1	100	0,033	0,68
	G2-DX	30,6	100	0,017	0,49
	G2-SX	39,9	100	0,018	0,40
	G3-DX	41,3	100	0,016	0,34
	G3-SX	44,9	100	0,052	1,02
	G4-DX	36,6	100	0,013	0,31
	G4-SX	36,9	100	0,018	0,43

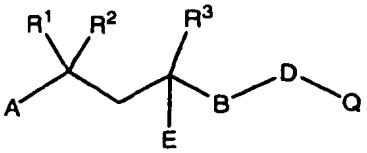
[1]Volumen = alícuota (µl) del sobrenadante diluido hasta 3 ml para el análisis
[2]Δ/min = media de la pendiente de la línea registrada cada 15 segundos durante 5 minutos
[3]N/A = no disponible

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

Tratamiento	Grupo de muestra	Media MPO unidad/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

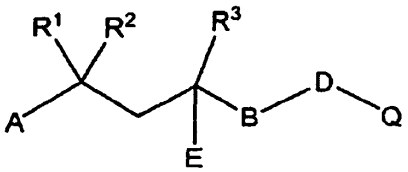
1. Una composición que comprende: (a) un agonista de receptor de glucocorticoide disociado ("DIGRA") que presenta la Fórmula I o una de sus sales aceptables farmacéuticamente



(I)

en la que A y Q se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxi, o grupo alcoxi C_1-C_{10}; R^1 y R^2 y R^3 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos; B es un grupo alquileno C_1-C_5; D es el grupo –NH- o –NR´-, en el que R´ es un grupo alquilo C_1-C_5; y E es el grupo hidroxi; y (b) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA y de su sal aceptable farmacéuticamente;
en el que dicho DIGRA o su sal aceptable farmacéuticamente y dicho agente anti-inflamatorio se encuentran presentes en dicha composición en una cantidad eficaz para tratar, reducir o mejorar una enfermedad o trastorno que se escoge entre el grupo que consiste en retinopatía diabética ("DR"), degeneración macular asociada a la edad ("AMD"), edema macular diabético ("DME") o una de sus combinaciones;
y en la que la composición además comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente.

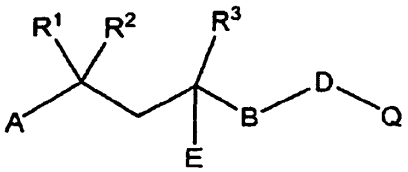
2. Una composición que comprende: (a) un agonista de receptor de glucocorticoide disociado ("DIGRA") que presenta la Fórmula I o una de sus sales aceptables farmacéuticamente



(I)

en la que A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C_1-C_{10}; R^1 y R^2 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos; B es un grupo alquileno C_1-C_3; D es el grupo –NH-; E es el grupo hidroxi; y R^3 comprende un grupo alquilo C_1-C_5 completamente halogenado; y (b) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA y de su sal aceptable farmacéuticamente;
en el que dicho DIGRA o su sal aceptable farmacéuticamente y dicho agente anti-inflamatorio se encuentran presentes en dicha composición en una cantidad eficaz para tratar, reducir o mejorar una enfermedad o trastorno que se escoge entre el grupo que consiste en retinopatía diabética ("DR"), degeneración macular asociada a la edad ("AMD"), edema macular diabético ("DME") o una de sus combinaciones;
y en la que la composición además comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente.

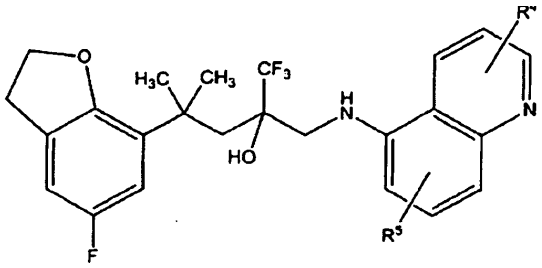
3. La composición de la reivindicación 2 para su uso en le reivindicación 2, en la que DIGRA presenta Formula I



(I)

en la que A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q comprende un grupo quinolinilo o un grupo isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R^1 y R^2 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos; B es un grupo alquileno C_1-C_3; D es el grupo –NH-; E es el grupo hidroxi; y R^3 comprende un grupo trifluorometilo.

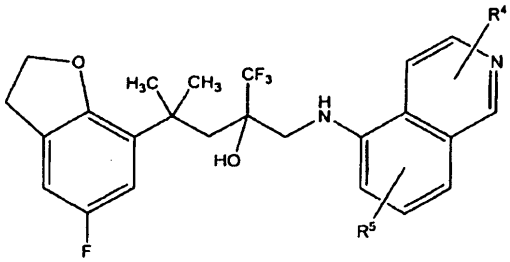
4. La composición de la reivindicación 1 para su uso en la reivindicación 1, en la que DIGRA presenta Fórmula II:



(II)

en la que R^4 y R^5 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_{10}.

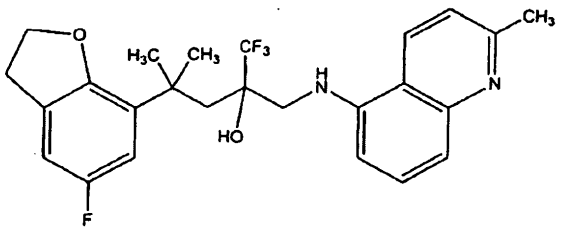
5. La composición de la reivindicación 1 para su uso en la reivindicación 1, en la que DIGRA presenta Fórmula III:



(III)

en la que R^4 y R^5 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi y grupos alcoxi C_1-C_{10}.

6. La composición de la reivindicación 2 para su uso en la reivindicación 2, en la que DIGRA presenta fórmula IV

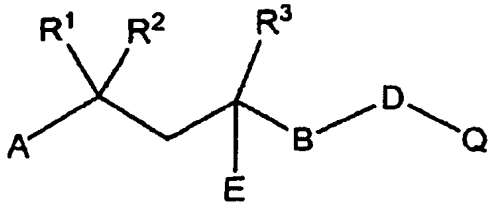


(IV)

7. La composición de la reivindicación 1 ó 2 para su uso en la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición provoca un nivel de al menos un efecto secundario adverso en el sujeto menor que un glucocorticoide usado para tratar, reducir o mejorar la misma enfermedad o trastorno.

8. La composición de la reivindicación 7 para su uso en la reivindicación 7, en la que los agentes anti-inflamatorios distintos de dicho DIGRA y sus sales aceptables farmacéuticamente se escogen entre el grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (“NSAIDs”), ligandos de receptor activado por proliferador de peroxisoma (“PPAR”), sus combinaciones y sus mezclas.

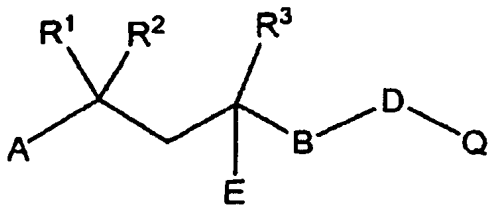
9. El uso de: (a) un DIGRA que presenta Fórmula I o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y (b) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente, para la preparación de un medicamento para tratar, reducir o mejorar la retinopatía diabética (“DR”), la degeneración macular asociada a la edad (“AMD”), el edema macular diabético (“DME”) o una de sus combinaciones



(I)

en la que A y Q se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo, sustituidos con al menos un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxi, o grupo alcoxi C_1-C_{10}; R^1 y R^2 y R^3 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos; B es un grupo alquileno C_1-C_5; D es el grupo –NH- o –NR´-, en el que R´ es un grupo alquilo C_1-C_5; y E es el grupo hidroxi.

10. El uso de: (a) un DIGRA que presenta Fórmula I o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y (b) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente, para la preparación de un medicamento para tratar, reducir o mejorar la retinopatía diabética ("DR"), la degeneración macular asociada a la edad ("AMD"), el edema macular diabético ("DME") o una de sus combinaciones

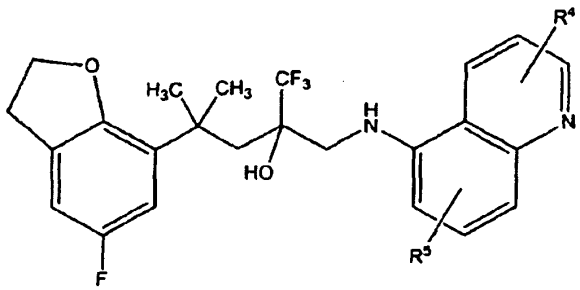


(I)

en la que A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o un grupo isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C_1-C_{10}; R^1 y R^2 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos; D es el grupo –NH-; E es el grupo hidroxi; y R^3 comprende un grupo alquilo C_1-C_5 halogenado.

11. El uso de la reivindicación 10, en el que A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q comprende un grupo quinolinilo o un grupo isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R^1 y R^2 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 sustituidos o no sustituidos; B es el grupo alquileno C_1-C_3; D es el grupo –NH-; E es el grupo hidroxi; y R^3 comprende un grupo trifluorometilo.

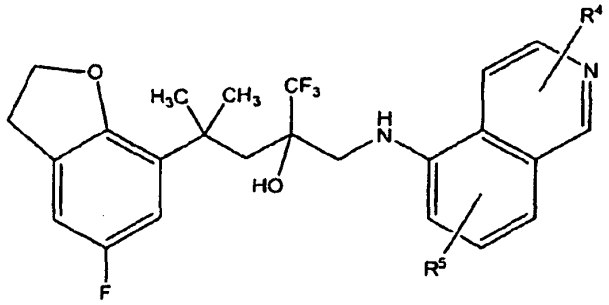
12. El uso de la reivindicación 9, en el que DIGRA presenta la Fórmula II



(II)

en la que R^4 y R^5 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi y grupos alcoxi C_1-C_{10}.

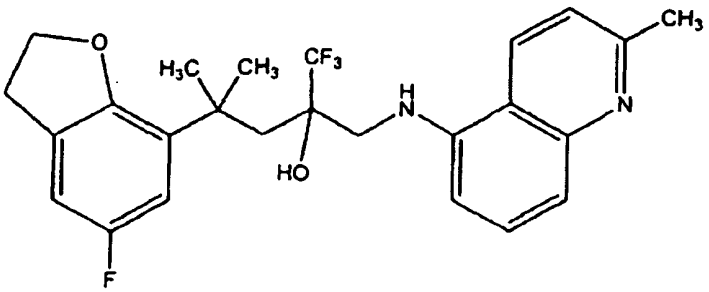
13. El uso de la reivindicación 9, en el que DIGRA presenta la Fórmula III



(III)

en la que R^4 y R^5 se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi y grupos alcoxi C_1-C_{10}.

14. El uso de la reivindicación 10, en el que DIGRA presenta la Fórmula IV



(IV)

15. El uso de la reivindicación 9 ó 10, en el que la composición provoca un nivel de al menos un efecto secundario adverso en el sujeto menor que el de un glucocorticoide usado para tratar, reducir o mejorar la misma enfermedad o trastorno.