

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 405**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2008 E 08797177 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2190431**

54 Título: **Composiciones que comprenden un agonista del receptor de glucocorticoides disociado para tratar o controlar una inflamación del segmento anterior**

30 Prioridad:

10.08.2007 US 955044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.09.2013

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**WARD, KEITH WAYNE y
BUOLO, CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 421 405 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 que comprenden un agonista del receptor de glucocorticoides disociado para tratar o controlar una inflamación del segmento anterior

5

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento o control de la inflamación ocular post-operatoria del segmento anterior de un ojo y a métodos para fabricar tales composiciones. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden agonistas de receptores de glucocorticoides disociados ("DIGRA") y a métodos para fabricar tales composiciones.

10

La inflamación ocular se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón y/o dolor asociado con infección, irritación o traumatismo del ojo. Los desencadenantes comunes de la inflamación ocular incluyen alergias, mal funcionamiento de la glándula de Meibomio, enfermedades oculares y procedimientos quirúrgicos oftálmicos.

15

El segmento anterior del ojo (el término, como se usa en este documento, incluye la parte anterior del globo ocular y los tejidos adyacentes) se expone continuamente al entorno y, de esta manera, presenta muchas oportunidades potenciales de invasión por patógenos virulentos medioambientales. Los tipos comunes de microorganismos causantes de infecciones oftálmicas son los virus, las bacterias y los hongos. Estos microorganismos pueden invadir directamente la superficie ocular o filtrarse en el globo ocular a través de traumatismo o cirugía. Los microorganismos pueden atacar cualquier parte de la estructura ocular, incluyendo la conjuntiva, la córnea, la úvea, el cuerpo vítreo, la retina y el nervio óptico. Las infecciones oftálmicas pueden causar dolor grave, inflamación y enrojecimiento de los tejidos en o alrededor del ojo, visión borrosa y disminuida.

20

25

La cascada innata corporal se activa rápidamente después de comenzar la invasión del patógeno extraño. Los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y macrófagos) son atraídos al sitio de infección en un intento de eliminar el patógeno extraño mediante fagocitosis. Los patógenos activan a leucocitos y a algunas células tisulares afectadas para sintetizar y liberar citocinas proinflamatorias tales como IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, el TNF- α (factor α de necrosis tumoral), el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) y la MCP-1 (proteína 1 quimiotáctica de monocitos). Estas citocinas liberadas atraen posteriormente más células inmunes al sitio infectado, amplificando la respuesta del sistema inmune para defender al huésped contra el patógeno extraño. Por ejemplo, la IL-8 y la MCP-1 son quimioatrayentes fuertes para, y activadores de, neutrófilos y monocitos, respectivamente, mientras que el GM-CSF prolonga la supervivencia de estas células y aumenta su respuesta frente a otros agonistas proinflamatorios. El TNF- α puede activar ambos tipos de células y puede estimular la liberación posterior de la IL-8 y la MCP-1 de las mismas. La IL-1 y el TNF- α son quimioatrayentes fuertes para linfocitos T y B, que se activan para producir anticuerpos contra el patógeno extraño.

30

35

Aunque una respuesta inflamatoria es esencial para la eliminación de patógenos del sitio de infección, una respuesta inflamatoria prolongada o hiperactiva puede ser perjudicial para los tejidos circundantes. Por ejemplo, la inflamación hace que los vasos sanguíneos en el sitio infectado se dilaten aumentando el flujo sanguíneo en el sitio. Como resultado, estos vasos dilatados se hacen permeables. Después de inflamación prolongada, los vasos permeables pueden producir edema grave en, y deteriorar el correcto funcionamiento de, los tejidos circundantes (véase; por ejemplo, V.W.M. van Hinsbergh, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Vol. 7, 1018(1997)). Además, una presencia dominante continuada de macrófagos en el sitio lesionado continua con la producción de toxinas (tal como especies reactivas de oxígeno) y enzimas degradadoras de la matriz (tales como metaloproteinasas de la matriz) por estas células, que son nocivas tanto para el patógeno como para los tejidos del hospedador. Por lo tanto, una inflamación prolongada o hiperactiva debe controlarse para limitar los daños no intencionados al organismo y para acelerar el proceso de recuperación del mismo.

40

45

50

Los glucocorticoides (denominados también en el presente documento "corticosteroides") representan uno de los tratamientos clínicos más eficaces para una serie de afecciones inflamatorias, incluyendo la inflamación aguda. Sin embargo, los fármacos esteroideos pueden poseer efectos secundarios que amenazan la salud global del paciente.

55

Se sabe que algunos glucocorticoides poseen un mayor potencial para elevar la presión intraocular ("PIO") que otros compuestos en esta clase. Por ejemplo, se sabe que la prednisolona, que es un agente anti-inflamatorio ocular muy potente, posee mayor tendencia a elevar la PIO que la fluorometolona, que posee una actividad anti-inflamatoria ocular moderada. También se sabe que el riesgo de elevaciones de la PIO junto con el uso oftálmico tópico de glucocorticoides aumenta con el paso del tiempo. En otras palabras, el uso prolongado de estos agentes para tratar o controlar afecciones oculares persistentes aumenta el riesgo de elevaciones de PIO significativas. Además, también se sabe que el uso de corticosteroides aumenta el riesgo de formación de cataratas de una manera dependiente de la dosis y de la duración. Una vez que las cataratas se han desarrollado, éstas pueden progresar a pesar de la suspensión de la terapia con corticosteroides.

60

65

La administración crónica de glucocorticoides también puede conducir a osteoporosis inducida por fármacos por supresión de la absorción de calcio intestinal e inhibiendo la formación ósea. Otros efectos secundarios adversos de

la administración crónica de glucocorticoides incluyen hipertensión, hiperglucemia, hiperlipidemia (niveles aumentados de triglicéridos) e hipercolesterolemia (niveles aumentados de colesterol) debido a los efectos de estos fármacos sobre los procesos metabólicos corporales.

- 5 Por lo tanto, existe una continua necesidad de proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas mejorados para tratar o controlar enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento anterior. También son deseables compuestos y composiciones que causen un menor nivel de al menos un efecto secundario adverso que una composición que comprenda al menos un glucocorticoide de la técnica anterior usado para tratar o controlar estas mismas enfermedades, afecciones o trastornos.

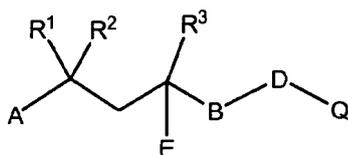
10

Sumario de la invención

Como se usa en el presente documento, el término "control" incluye también reducción, alivio, mejora y prevención.

- 15 En general, la presente invención proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento o control de enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios oftálmicos (por ejemplo, del segmento anterior del ojo (en los sucesivo en este documento "segmento anterior")) en un sujeto. Tales enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios tienen etiología, o producen, inflamación. Más precisamente, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento o control post-operatorio de la inflamación ocular del segmento anterior de un ojo, resultado dicha inflamación de un procedimiento seleccionado entre los grupos que consisten en cirugía de eliminación de cataratas por queratectomía fotorrefractiva, implante de lente intraocular ("IOL"), queratomilieusis *in situ* asistida por láser ("LASIX"), queratoplastia conductiva, y queratotomía radial, comprendiendo dicha composición un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde el DIGRA comprende un compuesto que tiene la Fórmula I

20



(I)

25

donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ sin sustituir o sustituido; B es un grupo alqueno C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo alquilo C₁-C₁₀ completamente halogenado.

30

En un aspecto, los compuestos y composiciones de la presente invención provocan un menor nivel de al menos un efecto secundario adverso que una composición que comprende al menos un glucocorticoide de la técnica anterior usado para tratar o controlar las mismas enfermedades, afecciones o trastornos.

35

Las enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento anterior son inflamaciones oculares post-operatorias (o post-quirúrgicas) resultantes de procedimientos seleccionados entre el grupo que consiste en queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implante de lente intraocular ("IOL"), queratomilieusis *in situ* asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva, y queratotomía radial.

40

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender una formulación tópica oftálmica; formulación inyectable; o una formulación, sistema o dispositivo implantable.

45

Tal formulación, sistema o dispositivo puede aplicarse o proporcionarse al segmento anterior del ojo.

Dicho al menos un efecto secundario adverso puede demostrarse *in vitro* o *in vivo*.

50

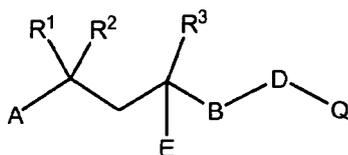
En otro aspecto se proporciona un método para fabricar una composición para tratar o controlar la inflamación ocular post-operatoria del segmento anterior de un ojo, resultando dicha inflamación de un procedimiento seleccionado entre el grupo que consiste en queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implante de lente intraocular ("IOL"), queratomilieusis *in situ* asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva, y queratotomía radial; comprendiendo el método:

55

(a) proporcionar un DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y

(b) combinar dicho DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con un vehículo farmacéuticamente aceptable;

donde el DIGRA comprende un compuesto que tiene la Fórmula I



(I)

donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ sin sustituir o sustituido; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo alquilo C₁-C₁₀ completamente halogenado.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-1F muestran los efectos de BOL-303242-X y dexametasona sobre la producción estimulada por IL-1β de IL-6, IL-7, TGF-α, TNF-α, VEGF, y MCP-1 en células epiteliales corneanas humano ("HCEC") a p < 0,05.

La Figura 2 muestra los efectos de BOL-303242-X y dexametasona sobre la producción estimulada por IL-1β de G-CSF en HCEC a p < 0,05.

Las Figuras 3A-1C muestran los efectos de BOL-303242-X y dexametasona sobre la producción estimulada por IL-1β de GM-CSF, IL-8, y RANTES en HCEC a p < 0,05.

En estas figuras, "*" denota comparación con el control, y "***" con IL-1β.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, un agonista de receptores de glucocorticoides disociado ("DIGRA") es un compuesto que es capaz de unirse al receptor de glucocorticoides (que es un polipéptido) y, después de la unión, es capaz de producir niveles diferenciados de transrepresión y transactivación de la expresión génica. En el presente documento, un compuesto que se une a un polipéptido se denomina frecuentemente ligando.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, que puede estar sin sustituir o sustituido. El grupo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno (F, Cl, Br, o I). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil (t-butilo), y similares. Puede abreviarse como "Alk".

Como se usa en este documento, el término "alqueno" o "grupo alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Este término se ilustra por grupos tales como etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, decenilo, y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquino" o "grupo alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alifático de de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Este término se ilustra por grupos tales como etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo, decinilo, y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquileo" o "grupo alquileo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Este término se ilustra por grupos tales como metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares, y como alternativa y de forma equivalente puede representarse en este documento como "-(alquil)-".

El término "alqueno" o "grupo alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente alifático de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Este término se ilustra por grupos tales como etenileno, propenileno, n-butenileno, y similares, y como alternativa y de forma equivalente puede representarse en este documento como "-(alquileo)-".

El término "alquino" o "grupo alquino" se refiere a un radical hidrocarburo divalente alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Este término se ilustra por grupos tales como etinileno, propinileno, n-butinileno, 2-butinileno, 3-metilbutinileno, n-pentinileno, heptinileno, octinileno, decinileno, y similares, y como alternativa y de forma equivalente puede representarse en este documento como "-(alquino)-".

- Como se usa en este documento, el término "arilo" o "grupo arilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente o divalente aromático de 5 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo o fenileno), múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antranilo), o múltiples anillos puenteados (por ejemplo, bifenilo). A menos que se especifique otra cosa, el anillo arilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo, y similiares. Pueden abreviarse como "Ar".
- El término "heteroarilo" o "grupo heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico monovalente o divalente, aromático y estable de 5 a 14 miembros, que puede comprender uno o más anillos condensados o puenteados, preferiblemente un radical monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tengan de uno a cuatro heteroátomos en los anillos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cualquier heteroátomo de azufre pueda oxidarse opcionalmente y cualquier heteroátomo de nitrógeno pueda opcionalmente oxidarse o cuaternizarse. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heteroarilo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, bencisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizínilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cinnolinilo, azacinnolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo, y similares.
- Las expresiones "heterociclo", "grupo heterociclo", "heterociclilo", "grupo heterociclilo", "heterocíclico" o "grupo heterocíclico" se refieren a un anillo monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, estable y no aromático de 5 a 14 miembros que puede comprender uno o más anillos condensados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tenga de uno a tres heteroátomos en al menos un anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cualquier heteroátomo de azufre pueda oxidarse opcionalmente y cualquier heteroátomo de nitrógeno pueda opcionalmente oxidarse o cuaternizarse. Como se usa en este documento, un grupo heterociclilo excluye los grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquinilo. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterociclilo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de heterociclos incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, y similares.
- El término "cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico estable, alifático, saturado de 3 a 15 miembros que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos condensados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquilo puede estar unido en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, norbornilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2,2,2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares.
- El término "cicloalquenilo" o "grupo cicloalquenilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico monovalente, estable y alifático de 5 a 15 miembros que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos condensados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquenilo puede estar unido en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquenilo ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclonoenilo, ciclodecenilo, norbornenilo, 2-metilciclopentenilo, 2-metilciclooctenilo, y similares.
- El término "cicloalquinilo" o "grupo cicloalquinilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico monovalente, estable y alifático de 8 a 15 miembros que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que consiste

únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos condensados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 8 a 10 miembros o bicíclico de 12 a 15 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquinilo puede estar unido en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquinilo ejemplares incluyen ciclooctinilo, ciclononinilo, ciclodecinilo, 2-metilciclooctinilo, y similares.

El término "carbociclo" o "grupo carbocíclico" se refiere a un radical monocíclico o policíclico monovalente o divalente, estable y alifático de 3 a 15 miembros que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos condensados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el carbociclo puede estar unido en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. El término comprende cicloalquilo (incluyendo espiro cicloalquilo), cicloalquileno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquinilo y cicloalquinileno, y similares.

Las expresiones "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo" y "heterocicloalquinilo" significan grupo cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, respectivamente, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, respectivamente.

Los glucocorticoides ("GC") se encuentran entre los fármacos más potentes usados para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias crónicas o de inflamación resultante de infecciones. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento prolongado con GC a menudo se asocia con numerosos efectos secundarios adversos, tales como diabetes, osteoporosis, hipertensión, glaucoma o cataratas. Estos efectos secundarios, al igual que otras manifestaciones fisiológicas, son el resultado de una expresión aberrante de genes responsables de tales enfermedades. Investigaciones realizadas en la última década han proporcionado importantes conocimientos en la base molecular de acciones mediadas por GC sobre la expresión de genes sensibles a GC. Los GC ejercen la mayoría de sus efectos genómicos uniéndose al receptor de GC ("GR") citoplásmico. La unión de GC al GR induce la translocación del complejo GC-GR al núcleo celular donde este modula la transcripción de genes mediante un modo de regulación positivo (transactivación) o negativo (transrepresión). Existen pruebas en aumento de que tanto los efectos beneficiosos como los no deseables del tratamiento con GC son el resultado de niveles de expresión no diferenciados de estos dos mecanismos; en otras palabras, se desarrollan a niveles de eficacia similares. Aunque aún no ha sido posible constatar los aspectos más críticos de la acción de los GC en las enfermedades inflamatorias crónicas, existen pruebas de que es probable que los efectos inhibidores de los GC sobre la síntesis de citocinas son de particular importancia. Los GC inhiben la transcripción, mediante el mecanismo de transrepresión de diversas citocinas que son importantes en enfermedades inflamatorias, incluyendo IL-1 β (interleucina-1 β), IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- α (factor- α de necrosis tumoral), GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos), y quimiocinas que atraen a células inflamatorias al sitio de inflamación, incluyendo IL-8, RANTES, MCP-1 (proteína 1 quimiotáctica de monocitos), MCP-3, MCP-4, MIP-1 α (proteína 1 α inflamatoria de macrófagos) y eotaxina. P. J. Barnes, Clin. Sci., Vol. 94, 557-572 (1998). Por otro lado, existen pruebas convincentes de que los GC aumentan la síntesis de las I κ B quinasas, que son proteínas que poseen efectos inhibidores sobre los factores de transcripción proinflamatorios del NF- κ B. Estos factores de transcripción proinflamatorios regulan la expresión de genes que codifican diversas proteínas inflamatorias, tales como citocinas, enzimas inflamatorias, moléculas de adhesión y receptores anti-inflamatorios. S. Wissink et al., Mol. Endocrinol., Vol. 12, N $^{\circ}$ 3, 354-363 (1998); P.J. Barnes y M. Karin, New Engl. J. Med., Vol. 336, 1066-1077 (1997). Por tanto, tanto las funciones de transrepresión como las de transactivación de los GC dirigidas a diferentes genes producen el efecto beneficioso de inhibición inflamatoria. Por otro lado, la diabetes y el glaucoma inducidos por esteroides parecen producirse por la acción de transactivación de los GC sobre genes responsables de estas enfermedades. H. Schacke et al., Pharmacol. Ther., Vol. 96, 23-43 (2002). Por tanto, aunque la transactivación de determinados genes por los GC produce efectos beneficiosos, la transactivación de otros genes por los mismos GC puede producir efectos secundarios no deseados. Por lo tanto, es muy deseable proporcionar compuestos farmacéuticos y composiciones que produzcan niveles diferenciados de actividad de transactivación y transrepresión sobre genes sensibles a GC para tratar o controlar enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios, especialmente inflamación crónica.

En general, la presente invención proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento o control de enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios oftálmicos.

(por ejemplo, del segmento anterior) en un sujeto. Tales enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios tienen etiología de, o producen, inflamación.

En un aspecto, los compuestos y composiciones de la presente invención provocan un menor nivel de al menos un efecto secundario adverso que una composición que comprende al menos un glucocorticoide de la técnica anterior usado para tratar o controlar las mismas enfermedades, afecciones o trastornos.

Las rutas inflamatorias oculares comienzan con el desencadenamiento de la cascada del ácido araquidónico. Esta cascada es desencadenada por estímulos mecánicos (tal como en el caso de un traumatismo infligido quirúrgicamente inevitable) o por estímulos químicos (tal como por sustancias extrañas (por ejemplo, componentes de microorganismos patógenos disgregados) o alérgenos). Las prostaglandinas se generan en la mayoría de los tejidos por activación de la ruta del ácido araquidónico. Los fosfolípidos en la membrana celular dañada son el sustrato para la fosfolipasa A para generar ácido araquidónico y, a su vez, las enzimas ciclooxigenasa ("COX") y lipoxigenasa actúan sobre el ácido araquidónico para producir una familia de prostaglandinas pro-inflamatorias, tromboxanos, y leucotrienos. Estos compuestos pro-inflamatorios reclutan más células inmunes (tales como macrófagos y neutrófilos) para el sitio de la herida, que después produce una mayor cantidad de otras citoquinas pro-inflamatorias y puede amplificar adicionalmente la inflamación.

La cirugía de cataratas con implante de lente intraocular ("IOL") y microcirugía de filtración de glaucoma (trabeculectomía) están entre las operaciones quirúrgicas oftálmicas habituales. Estos procedimientos están habitualmente asociados con cierta inflamación post-operatoria. El uso de agentes anti-inflamatorios de forma postoperatoria puede resolver rápidamente este suceso para aliviar al paciente del dolor, incomodidad, alteración visual, y para reducir el riesgo de complicaciones adicionales (tales como la aparición de edema macular cistoide).

En otro aspecto, tales enfermedades, afecciones o trastornos inflamatorios del segmento anterior son el resultado de un traumatismo físico por cirugía ocular.

Dicha inflamación ocular post-operatoria (o post-quirúrgica) resultante de procedimientos tales como queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implante de lente intraocular ("IOL"), queratomilieusis *in situ* asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva, y queratotomía radial.

En otro aspecto más, las composiciones comprenden al menos un mimético de un glucocorticoide para tratar o controlar tales enfermedades, afecciones o trastornos.

En otro aspecto más, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina *in vivo* o *in vitro*. Por ejemplo, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina *in vitro* realizando un cultivo celular y determinando el nivel de un biomarcador asociado con dicho efecto secundario. Tales biomarcadores pueden incluir proteínas (por ejemplo, enzimas), lípidos, azúcares y derivados de los mismos que participan en, o son productos de, la cascada bioquímica que dan como resultado el efecto secundario adverso. A continuación, en el presente documento, se describen adicionalmente métodos representativos de ensayo *in vitro*.

En otra realización más, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente un día después de administrar por primera vez dicha composición a, y estar presente en, dicho sujeto. En otra realización, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 14 días después de administrar por primera vez dicha composición a, y estar presente en, dicho sujeto. En otra realización más, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 30 días después de administrar por primera vez dicha composición a, y estar presente en, dicho sujeto. Como alternativa, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 2, 3, 4, 5 o 6 meses después de que dichos compuestos o composiciones se administren por primera vez a, y estén presentes en, dicho sujeto.

En otro aspecto, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior usado para tratar o controlar las mismas enfermedades, afecciones o trastornos se administra a dicho sujeto a una dosis y frecuencia suficiente para producir un efecto beneficioso equivalente sobre dicha afección con respecto a una composición de la presente invención después de que haya transcurrido aproximadamente el mismo tiempo.

En otro aspecto adicional, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior se selecciona entre el grupo que consiste en 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, clorprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, butil fluocortina, flucortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortarnato, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisolona, 25-dietilamino acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior se selecciona entre el grupo que consiste en dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, loteprednol etabonato, sales de los mismos, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos fisiológicamente aceptables. En otra realización, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior es aceptable para usos oftálmicos.

En un aspecto las composiciones comprenden al menos un mimético de un glucocorticoide en el tratamiento o

control de tales enfermedades, afecciones o trastornos.

5 En otro aspecto, las composiciones comprenden al menos un agonista de receptores de glucocorticoides disociado ("DIGRA"). Como se usa en el presente documento, un DIGRA puede comprender cualquier enantiómero de la molécula o una mezcla racémica de los enantiómeros.

En otro aspecto adicional, las composiciones comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de al menos un DIGRA.

10 En otro aspecto más, las composiciones comprenden: (a) un DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, un profármaco del mismo, y una sal del mismo. Los ejemplos no limitantes de tales agentes anti-inflamatorios se divulgan en el presente documento a continuación.

15 En otro aspecto más, las composiciones comprenden: (a) un DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) un agente anti-infeccioso. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-infecciosos se divulgan en el presente documento a continuación.

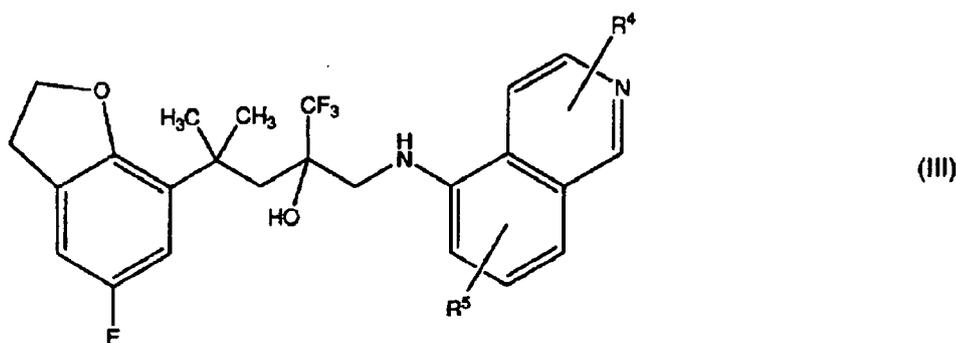
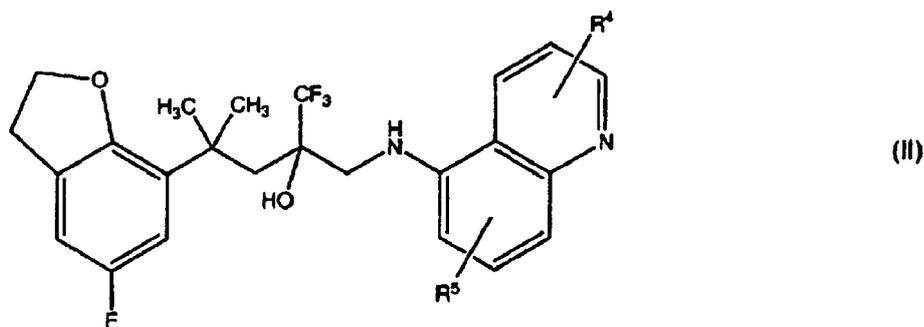
20 En otro aspecto más, las composiciones comprenden: (a) un DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) un material seleccionado entre el grupo que consiste en: (1) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, un profármaco del mismo, y una sal del mismo; (2) un agente anti-infeccioso; y (3) combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula I.



25 donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupo alquilo C₁-C₅ sin sustituir o sustituido (preferiblemente, grupos alquilo C₁-C₅); B es un grupo alquilenos C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo trifluorometilo.

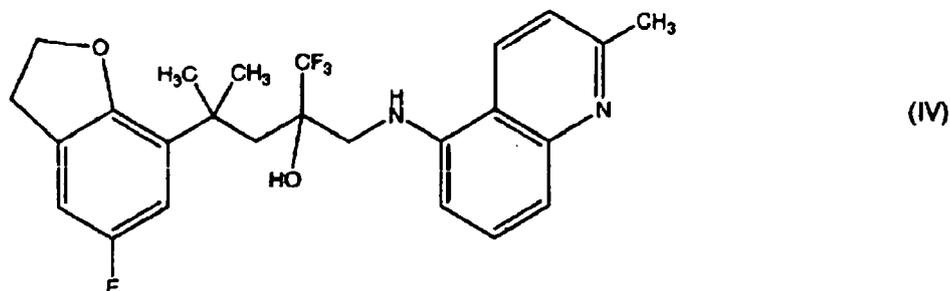
30 En una realización más, dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula II o III.



donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₁₀ (como alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃) lineal o ramificado sin sustituir, grupos alquilo C₁-C₁₀ (como alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃) lineal o ramificado sustituidos, grupos alquilo C₃-C₁₀ (como alternativa, C₃-C₆ o C₃-C₅) cíclicos sin sustituir, y grupos

alquilo C₃-C₁₀ (como alternativa, C₃-C₆ o C₃-C₅) cíclicos sustituidos.

En otra realización más, dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula IV.



- 5 Se describen métodos para la preparación de compuestos de Fórmula I, II, III o IV, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos 6.897.224; 6.903.215; 6.960.581. También pueden encontrarse aún otros métodos para la preparación de dichos compuestos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0116396 o la Solicitud de Patente PCT WO 2006/050998 A1.
- 10 Los ejemplos no limitantes de compuestos que tienen Fórmula I incluyen 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolin-1(2H)-ona, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-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-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinolin-1-[2h]-ona, y enantiómeros de los mismos.
- 15
20

Un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

- 25 (a) A es un grupo arilo opcionalmente independientemente sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinoxilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo o arilo C₁-C₁₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está oxidado opcionalmente para dar un sulfóxido o una sulfona;
- 30 (b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅;
- 40 (c) R³ es el grupo trifluorometilo;
- (d) B es alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅ o alquinilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;
- 45 (e) D está ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo; y
- 50 (g) Q es un grupo azaindolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinoxilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi,
- 55

trifluorometilitio, nitro, o amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquilio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino y trifluorometilo.

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

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, ariloilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo o arilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquilio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos habitualmente para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈;

(c) B es el grupo metileno o carbonilo;

(d) R³ es un carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₁-C₈, alquilo, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alqueno C₂-C₈, aril-alqueno C₂-C₈, heterociclil-alqueno C₂-C₈, o heteroaril-alqueno C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes;

(e) D es el grupo -NH-;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende una benzoxazinona metilada.

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

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, ariloilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo o arilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está

opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos habitualmente para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, o alquinilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q es un grupo arilo o heteroarilo sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, arilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silanilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₅, carboxilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 2-(3,5-difluorobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-bifenil-4-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-dimetilbencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3-bromobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-diclorobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpencil]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.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, arilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, arilalquilo C₅-C₁₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos habitualmente para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈,

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es el grupo carbonilo o grupo metileno, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos grupos de sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅, hidroxilo y halógeno;

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-trifluorometil-pentil]-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]-1,2-dihidroindazol-3-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometilhexil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-1H-quinolin-4-ona; 8-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 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-1-[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-trifluorometil-pentil]-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-il-4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 2-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-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-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,2-dihidroindazol-3-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzo[1,4-]tiazin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-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-hidroxi-4-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-3-il-fenil)-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.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde A, R¹, R², B, D, E, y Q tienen los significados que se han descrito anteriormente, y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, 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, aril-alquenilo C₂-C₈, heterociclil-alquenilo C₂-C₈, o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanóilo C₁-C₅, aroílo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, alcanóilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanóilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroílo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanóilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅,

halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈;

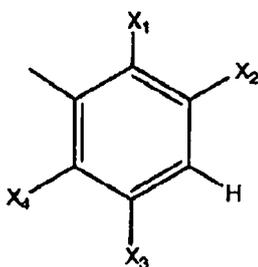
(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es el grupo carbonilo;

(e) D es el grupo -NH-;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende un grupo fenilo opcionalmente sustituido que tiene la fórmula



donde cada uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, alcanilo C₁-C₅, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aciloxi C₁-C₅, alcanilamino C₁-C₅, carbamoiloxi C₁-C₅, urea, arilo, y amino donde el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₅, y donde cualquier átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅; o Q es un anillo monocíclico aromático de 5 a 7 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente independientemente sustituidos con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, alcanilo C₁-C₅, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aciloxi C₁-C₅, alcanilamino C₁-C₅, carbamoiloxi C₁-C₅, urea, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₅, y amino donde el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y donde cualquier átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen (3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2,6-dicloro-piridin-4-il)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2,3-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-dimetilfenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3-bromo-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-difluoro-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-dibromo-fenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, arilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅,

aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está

5

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

(c) R³ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterocicilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterocicilil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenilo C₂-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterocicilil-alquenilo C₂-C₈, o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente independientemente sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoilo C₁-C₅, arólio, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo;

10

15

20

(d) B es alquilenilo C₁-C₅, alquenilenilo C₂-C₅ o alquinilenilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;

25

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

30

(g) Q comprende un grupo azaindolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino o trifluorometilo.

35

40

45

Los 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-b]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol;

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-(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[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[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol;

4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridina-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-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-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;

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-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-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;

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-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-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;

65

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;

ilmetil)butil]fenol.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

- 5 (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoiloxi C₂-C₅, alquinoiloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
- 10 (b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈;
- 20 (c) R³ es el grupo trifluorometilo;
- (d) B es alqueno C₁-C₅, alqueno C₂-C₅ o alqueno C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;
- 25 (e) D está ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo; y
- 30 (g) Q comprende un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoiloxi C₂-C₅, alquinoiloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silanilo C₁-C₃, alcocarbonilo C₁-C₅, carboxilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o trifluorometilo.
- 45

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 4-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-pirimidin-5-il-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxil-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-pirimidin-5-il-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxil-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(5,7-dimetil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-6-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-5-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-c]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-1H-pirrol[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-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5-carbonitrilo; 4-(5-cloro-2,3-

50

55

60

65

dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-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-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-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-trifluorometil-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-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-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-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-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-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-2-(5-dimetilamino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-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-trifluoro-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-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-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-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-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 de 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-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-pirrololo[2,3-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrololo[2,3-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 2-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-indazol-1-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil-1-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(3-dimetilaminometil-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-pirrololo[3,2-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrololo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan 2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo(3,2-c)piridin-2-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pirrololo[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-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-pirrololo[3,2-b]piridin-1-ilmetilbutil)fenol; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; dimetilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; dimetilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; amida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; amida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-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-trifluorometil-pentil]-1H-indolo-6-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrilo; N-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}acetamida; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-(7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]fenol; 2-[4-(3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonitrilo; 2-trimetilsilaniletil éster del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; 2-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo; {2-[4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}piperidin-1-ilmetanona; metilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; 1-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]1H-indolo-5-carbonil}piperidin-4-ona; (2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indolo-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; (2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona; cianometilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-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 del ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)acético; carbamoilmetilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; éster metílico del ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)butírico; ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)acético; ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)butírico; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-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-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; amida del ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; cianometilamida del ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; cianometilamida del ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; [2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-1H-indol-5-il}morfolin-4-ilmetanona; amida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}morfolin-4-ilmetanona; 2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4-metil-1H-indolo-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-dihidrobencofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)-2,3-dihidrobencofuran-5-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilsulfanilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; dimetilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-sulfónico; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-(5-fenil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-terc-butil-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-isopropilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-hidroxi-2,4-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indolo-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-2-ilmetil)-4-metil-pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil) fenol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(4-trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(4-trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(2-difluorometoxi-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-

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

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanóilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

(c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxycarbonilo, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alqueniilo C₂-C₈, aril-alqueniilo C₂-C₈, heterociclil-alqueniilo C₂-C₈, o heteroaril-alqueniilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de

sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanóilo C₁-C₅, aroílo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, alcanóiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanóilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo;

(d) B es alqueno C₁-C₅, alqueno C₂-C₅ o alquino C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanóilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroílo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo,

alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanóilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silanilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₅, carboxilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; éster metílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dimetil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5,5-trimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclobutil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-in-3-ol; 1-fluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2,2-difluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[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-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[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-fluorociclopropil)-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-il-metil)butil]-4-fluorofenol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-3-(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-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-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-dihidrobencofuran-7-il)-4-metilpentan-2-ol; y 2-[2-difluorometil-2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metilpentil]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoílo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocicarbonilo C₁-C₅, aroílo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente alquilo C₁-C₅, donde uno o ambos están sustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo;

(c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, carboxi, alcocicarbonilo, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenilo C₂-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterociclil-alquenilo C₂-C₈, o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoílo C₁-C₅, aroílo, alcocicarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(d) B es alquileo C₁-C₅, alquenileno C₂-C₅ o alquinileno C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxi, halógeno, amino, u oxo;

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoílo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅,

alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroflo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silaniloxi C₁-C₃, alcoxicarbonilo C₁-C₅, carboxi, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o trifluorometilo.

15 Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroflo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, C₁-C₅ alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, arilalquilo C₅-C₁₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈;

(c) B es el grupo carbonilo o el grupo metileno, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, hidroxilo y halógeno;

(d) R³ es el grupo trifluorometilo;

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxilo o el grupo amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅; y

(g) Q comprende un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros condensado a un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxicarbonilo C₁-C₃, acilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o trifluorometilo, donde Q no puede ser 1H-[1,5]naftiridin-4-ona.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxilo-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-

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-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil)-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}nicotinonitrilo; 4-{4-Metoxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(7-oxo-7H-tieno[3,2-b]piridin-4-ilmetil)butil]fenil}piridina-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-trifluorometil-pentil}-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-dihidrobencofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde A, B, D, E, R¹ y R² tienen los significados que se han descrito anteriormente, y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, carboxi, alcocarbonilo, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenilo C₂-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterociclil-alquenilo C₂-C₈, o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoil C₁-C₅, aroilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoil C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquilenilo C₁-C₅, alquenileno C₂-C₅ o alquinileno C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende un grupo indolilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₂-C₃, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅,

dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino y trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo; 2-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonitrilo; 4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(7-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 4-(2,3-dihidrobencofuran-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.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, arilo, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, carboxilo, alcocarbonilo, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenoilo C₂-C₈, aril-alquenoilo C₂-C₈, heterociclil-alquenoilo C₂-C₈, o heteroaril-alquenoilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoilo C₁-C₅, aroilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcocarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

(d) B es el grupo metileno o carbonilo;

(e) D es el grupo -NH-;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende el grupo

5 dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)₄-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 12-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del 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 del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilmetilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; 10 (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del 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-fenil-butiramida.

15 Por ejemplo un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde

15 (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoililo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicliilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquiniilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, 20 alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está 25 opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

30 (b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo espiro cicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

35 (d) B es alquilenilo C₁-C₅, alqueniilenilo C₂-C₅ o alquinilenilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;

(e) D está ausente;

40 (f) E es -NR⁶R⁷, donde cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquiniilo C₂-C₈, hidroxilo, carbocicliilo, heterocicliilo, arilo, ariloxi, acilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterocicliil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alqueniilo C₂-C₈, aril-alqueniilo C₂-C₈, heterocicliil-alqueniilo C₁-C₈, heteroaril-alqueniilo C₂-C₈, o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida para dar un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo 45 de sustituyentes de R⁶ y R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, C₁-C₅ alcoxi, fenoxi, alcanoililo C₁-C₅, aroilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está 50 opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona; y

55 (g) Q comprende un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicliilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquiniilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, o amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido 60 independientemente con alquilo C₁-C₅; o ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅; o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está 65 opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde cada grupo de sustituyentes de Q está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes seleccionados entre

alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino o trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-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-trifluoro-metil-butilamina; 3-benzofuran-7-il-1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-1-(6-fluoro-1H-indol-2-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-dihidrobenzo-furan-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-3-trifluorometil-butilamina; 1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-3-il-1-trifluorometil-butilamina; 1-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-4-il-1-trifluorometil-butilamina; 3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-piridin-3-il-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-3-il-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-1-trifluorometil-butil]-dimetilamina; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-acetamida; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-formamida; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-metanosulfonamida; 1-(2,6-dimetil-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 2-[2-amino-4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentil]-4-metil-1H-indolo-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.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, donde A, B, D, E, R¹, R², R⁶ y R⁷ tienen los significados que se han descrito anteriormente, y R³ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxycarbonilo, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterocicil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenilo C₂-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterocicil-alquenilo C₂-C₈, o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos de sustituyentes, donde cada grupo de sustituyentes de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanóilo C₁-C₅, aroílo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, alcanóiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanóilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-butilamina; 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-metil-butilamina; 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-ilmetil-butilamina; 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-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-butilamina; 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-butilamina; 2-[3-amino-1,1,3-trimetil-4-(1H-pirrol[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-indolo-6-carbonitrilo.

Se describen otros compuestos que pueden funcionar como DIGRA y métodos para su fabricación, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2004/0029932, 2004/0162321, 2004/0224992, 2005/0059714, 2005/0176706, 2005/0203128, 2005/0234091, 2005/0282881, 2006/0014787, 2006/0030561, 2006/0116396, 2006/0189646 y 2006/0189647.

En otro aspecto de la presente divulgación se proporciona una composición farmacéutica oftálmica para tratar o controlar la infección de un segmento anterior y sus secuelas inflamatorias. En una realización, tal secuela inflamatoria comprende inflamación aguda. En otra realización de la presente divulgación, tal secuela inflamatoria comprende inflamación crónica del segmento anterior. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas pueden

comprender: (a) al menos un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) un agente anti-infeccioso. En un aspecto de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La concentración de un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en tal composición oftálmica puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/ml (o, como 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).

- 15 En una realización, una composición de la presente invención está en una forma de una suspensión, dispersión, gel o pomada. En otra realización, la suspensión o dispersión está basada en una solución acuosa. Por ejemplo, una composición de la presente invención puede comprender solución salina estéril. En otra realización adicional, las partículas de tamaño micrométrico o nanométrico de un DIGRA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un agente anti-infeccioso pueden recubrirse con un tensioactivo fisiológicamente activo (a continuación se describen ejemplos no limitantes), después las partículas revestidas se dispersan en un medio líquido. El revestimiento puede conservar las partículas en una suspensión. Dicho medio líquido puede seleccionarse para producir una suspensión de liberación sostenida. Por ejemplo, el medio líquido puede ser uno que sea bastante soluble en el medio ocular en el cual se administra la suspensión.

- 20 Un agente anti-infeccioso adecuado para una composición de la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en un agente antibacteriano, antiviral, antifúngico, antiprotozoario y combinaciones de los mismos.

- 25 Los ejemplos no limitantes de agentes antibacterianos derivados biológicamente incluyen aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidrostreptomina, fortimicina(o fortimicinas), gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, trospectomicina), amfenicoles (por ejemplo, azidamfenicol, cloramfenicol, florfenicol, tiamfenicol), ansamicinas (por ejemplo, rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina, rifaximina), β -lactamas (por ejemplo, carbacefems (por ejemplo, loracarbef), carbapenems (por ejemplo, biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolin, pivoxil cefcapeno, cefclidin, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefetamet, cefixime, cefinanoxime, cefodizime, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, ceftazidim, cefpimizol, cefpiramida, cefpirome, proxetil cefpodoxime, cefprozil, cefroxadina, cefsulodin, ceftazidime, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxime, ceftriaxona, cefuroxime, cefuzonam, cefacetil sódico, cefalexin, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirin sódica, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefinetazol, cefininox, cefotetan, cefoxitin), monobactams (por ejemplo, aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacefems, flomoxef, moxalactam), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, pivoxil amdinocilina, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, metilicina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, hidroyoduro de penetamato, benetamina penicilina G, benzatina penicilina G, bencihidrilamina penicilina G, penicilina G cálcica, hidrabamina penicilina G, penicilina G potásica, procaína penicilina G, penicilina N, penicilina O, penicilina V, benzatina penicilina V, hidrabamina penicilina V, penimepicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), ritipenem, lincosamidas (por ejemplo, clindamicina, lincomicina), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecaminas, miokamicina, oleandomicina, primicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, troleandomicina), polipéptidos (por ejemplo, amfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina (o gramicidinas), mikamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptón, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina de cinc), tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, dexiciclina, guameciclina, limaciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepicilina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina), cicloserina, mupirocina y tuberina.

- 60 Los ejemplos no limitantes de agentes antibacterianos sintéticos incluyen 2,4-diaminopirimidas (por ejemplo, brodimoprim, tetroxoprim, trimetoprim), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadon, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtinol, nitrofurantoina), quinolonas y análogos (por ejemplo, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, miloxacina, moxifloxacina, nadifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolinico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, trovafloxacina, o una fluoroquinolona que posee el nombre químico de monoclóhidrato del ácido 7-[(3R)-3-amino-6-hidro-1 H-azepín-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-

En otro aspecto, una composición de la presente invención puede comprender adicionalmente un tensioactivo no iónico, tal como polisorbatos (tal como polisorbato 80 (monooleato de poliétileno de sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno de sorbitán), polisorbato 20 (monolaurato de poliétileno de sorbitán), normalmente conocidos por sus nombres comerciales Tween® 80, Tween® 60, Tween®20), poloxámeros (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los normalmente conocidos por sus marcas registradas Pluronic®; por ejemplo, Pluronic® F127 o Pluronic® F108)), o poloxaminas (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilendiamina, tal como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales Tetronic®M; 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 docosohexanoílico, etc.) con cadenas de carbono que poseen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tal como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). Tales compuestos se definen en Martindale, 34ª ed., págs. 1411-1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference", S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, Londres, 2005) y en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 21ª Ed., pág. 291 y el contenido del capítulo 22, Lippincott Williams & Wilkins, Nueva York, 2006). La concentración de un tensioactivo no iónico, cuando está presente, en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 por ciento en peso (o, como alternativa, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso).

Adicionalmente, una composición de la presente invención puede incluir aditivos, tales como tampones, diluyentes, vehículos, adyuvantes u otros excipientes. Para una aplicación ocular puede usarse cualquier tampón adecuado farmacológicamente aceptable. En la composición pueden emplearse otros agentes para una diversidad de propósitos. Por ejemplo, pueden emplearse agentes tamponantes, conservantes, co-disolventes, aceites, humectantes, emolientes, estabilizantes o antioxidantes. Los conservantes hidrosolubles que pueden emplearse incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, cloruro de benzoalcoño, clorobutanol, timerosal, alcohol etílico, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de desde aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 5% en peso (preferentemente, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% en peso). Agentes tamponantes hidrosolubles adecuados que pueden emplearse para la vía de administración deseada son carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, etc., aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ("US FDA"). Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 11. Como tal, el agente tamponante puede ser tanto como de aproximadamente el 5% en peso con respecto al peso base de la composición total. En la formulación también pueden incluirse electrolitos tales como, pero sin limitación, cloruro cálcico y cloruro potásico.

En un aspecto, el pH de la composición se encuentra en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 11. Como alternativa, el pH de la composición se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8. En otro aspecto, la composición comprende un tampón que posee un pH en uno de dichos intervalos de pH.

En otro aspecto, la composición posee un pH de aproximadamente 7. Como alternativa, la composición posee un pH en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

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

En otro aspecto aún, una composición también puede comprender un compuesto modificador de la viscosidad diseñado para facilitar la administración de la composición en el sujeto o para propiciar la biodisponibilidad en el sujeto. En un aspecto más, el compuesto modificador de la viscosidad puede seleccionarse de manera que la composición no se disperse rápidamente después de administrarse en el vítreo. Tales compuestos pueden potenciar la viscosidad de la composición e incluyen, aunque sin limitación: polioles monoméricos, tales como, glicerol, propilenglicol, etilenglicol; polioles poliméricos, tales como polietilenglicol; diversos polímeros de la familia de la celulosa, tales como hidroxipropilmetil celulosa ("HPMC"), carboximetil celulosa ("CMC") sódica, hidroxipropil celulosa ("HPC"); polisacáridos tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, tal como dextrano 70; proteínas hidrosolubles, tal como gelatina, polímeros vinílicos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona; carbómeros, tales como carbomer 934P, carbomer 941, carbomer 940 o carbomer 974P; y polímeros del ácido acrílico. En general, una viscosidad deseada puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 centipoises ("cps") o mPa.s.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio oftálmico (por ejemplo, del segmento anterior). En una realización, la composición comprende: (a) al menos un DIGRA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; (b) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, tal agente anti-inflamatorio comprende un compuesto que inhibe o bloquea una ruta

inflamatoria de la ciclooxigenasa, una ruta inflamatoria de la lipoxigenasa, o ambas.

En otro aspecto más, tal agente anti-inflamatorio comprende un compuesto que inhibe o bloquea la producción de una prostaglandina, tromboxano, o leucotrieno.

5 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio oftálmico (por ejemplo, del segmento anterior). En una realización, la composición comprende: (a) al menos un DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; (b) un agente anti-infeccioso; y (c) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA y una sal del mismo farmacéuticamente
10 aceptable. El DIGRA, el agente anti-infeccioso y el agente anti-inflamatorio, distinto de dicho DIGRA y sal del mismo farmacéuticamente aceptable, están presentes en cantidades eficaces para tratar o controlar la enfermedad, afección o trastorno. En una realización, tal agente anti-inflamatorio se selecciona entre el grupo que consiste en fármacos anti-inflamatorios no esteroideos ("AINE"), ligandos de receptores activados por proliferadores de peroxisomas ("PPAR"), tales como ligandos de PPAR α , PPAR δ o PPAR γ ; combinaciones de los mismos; y mezclas
15 de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de AINE son: derivados del ácido aminoarilcarboxílico (por ejemplo, ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflumícico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados del ácido arilacético (por ejemplo, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetina guacilo, bromfenac, bufexamac, cinmetacina, clopirac, diclofenaco sódico, etodolac, felbinac, ácido fencloférico, fentiazac, glucametacina, ibufenac, indometacina, isofezolac, isoxepac, lonazolac, ácido metiacínico, mofezolac, oxametacina, pirazolac, proglumetacina, sulindac, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepirac), derivados del ácido arilbutírico (por ejemplo, bumadizon, butibufeno, fenbufeno, xenbucin), ácidos arilcarboxílicos (por ejemplo, clidanac, ketorolac, tinoridina), derivados del ácido arilpropionico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoproleno, piroprofeno, pranoprofeno, ácido proticínico, suprofenol, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (por ejemplo, difenamizol, epirizol), pirazonas (por ejemplo, apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados del ácido salicílico (por ejemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato cálcico, diflunisal, etersalto, fendosal, ácido gentísico, glicol salicilato, imidazol salicilato, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, 1-naftil salicilato, olsalazina, parsalmida, fenil acetilsalicilato, fenil salicilato, salacetamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazinocarboxamidas (por ejemplo, ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ϵ -acetamidocaproico, S-(5'-adenosil)-L-metionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazac, benzidamina, α -bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, parnilina, perisoxal, proquazona, superóxido dismutasa, tenidap, zileuton, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

40 En ciertas realizaciones, dicho agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se seleccionan entre el grupo que consiste en flurbiprofeno, suprofenol, bromfenac, diclofenaco, indometacina, ketorolac, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

45 En otro aspecto de la presente invención, un agente anti-inflamatorio es una molécula de unión a PPAR. En una realización, tal molécula de unión a PPAR es una molécula de unión a PPAR α , PPAR δ o PPAR γ . En otra realización, tal molécula de unión a PPAR es un agonista de PPAR α , PPAR δ o PPAR γ . Tal ligando de PPAR se une a y activa PPAR para modular la expresión de genes que contienen el elemento de respuesta apropiado a los proliferadores de peroxisomas en su región promotora.

50 Los agonistas de PPAR γ pueden inhibir la producción del TNF- α y de otras citocinas inflamatorias mediante 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 demostrado que el agonista natural de PPAR γ 15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2 (o "15-desoxi- Δ -12,14-PG J2"), 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., describen, en la Patente de Estados Unidos 6.242.196, métodos para inhibir la proliferación de células hiperproliferativas sensibles a PPAR γ usando agonistas de PPAR γ . Spiegelman et al. describen numerosos agonistas de PPAR γ sintéticos así como métodos para diagnosticar células hiperproliferativas sensibles a PPAR γ . Todos los documentos mencionados en este documento se incorporan por referencia. Los PPAR se expresan diferencialmente en células normales frente a enfermas. PPAR γ se expresa en grados diferentes en los diversos tejidos oculares, tales como algunas capas de la retina y córnea, coriocalpares, tracto uveal, epidermis conjuntival y músculos intraoculares (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 6.316.465).

65 En un aspecto, un agonista de PPAR γ usado en una composición o un método de la presente invención es una tiazolidinodiona, un derivado o un análogo de la misma. Los ejemplos no limitantes de agonistas de PPAR γ basados en tiazolidinodiona incluyen, pioglitazona, troglitazona, ciglitazona, englitazona, rosiglitazona y derivados químicos

de los mismos. Otros agonistas de PPAR γ incluyen Clofibrato (etil 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoato), ácido clofíbrico, ácido (2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico, GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-{2-(metil-2-piridinilamino)etil}-L-tirosina), GW 7647 ácido (2-{{4-{2-{{(ciclohexilamino)carbonil}(4-ciclohexilbutil)amino)etil}fenil}tio}-2-metilpropanoico) y WI 14643 ácido ({{4-cloro-6-((2,3-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil}tio}acético). GW 1929, GW 7647 y WI 14643 se encuentran disponibles en el mercado, por ejemplo, de Koma Biotechnology, Inc. (Seúl, Korea). En una realización, el agonista de PPAR γ es 15-desoxi- Δ -12, 14-PG J2.

Los ejemplos no limitantes de agonistas de PPAR- α incluyen los fibratos, tales como fenofibrato y gemfibrozil. Un ejemplo no limitante de agonista de PPAR- δ es GW501515 (disponible de Axxora LLC, San Diego, California o EMD Biosciences, Inc. San Diego, California).

La concentración de cualquier ingrediente activo adicional anterior en tal composición oftálmica puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/ml (o, como 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 otro aspecto más, un método para preparar una composición de la presente invención comprende combinar: (a) al menos un DIGRA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, tal vehículo puede ser una solución salina estéril o un tampón fisiológicamente aceptable. En otra realización, tal vehículo comprende un medio hidrófobo, tal como un aceite farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, tal vehículo comprende una emulsión de un material hidrófobo y agua.

Los tampones fisiológicamente aceptables incluyen, pero sin limitación, un tampón fosfato o un tampón Tris-HCl (que comprende tris(hidroximetil)aminometano y HCl). Por ejemplo, un tampón Tris-HCl que posee un pH de 7,4 comprende 3 g/l de tris(hidroximetil)aminometano y 0,76 g/l de HCl. En un aspecto adicional, el tampón es 10X solución salina tamponada con fosfato ("PBS") o 5X solución PBS.

En algunas circunstancias otros tampones también pueden ser adecuados o deseables, tales como tampones basados en HEPES ácido (N-{2-hidroxietil}piperazin-N'-{2-etanosulfónico}) que posee un valor de pK_a de 7,5 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; BES ácido (N,N-bis{2-hidroxietil}2-aminoetanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 7,1 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,4-7,8; MOPS ácido (3-{N-morfolino}propanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 7,2 a 25 °C; y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5-7,9; TES ácido (N-tris{hidroximetil}-metil-2-aminoetanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 7,4 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; MOBS ácido (4-{N-morfolino}butanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 7,6 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,9-8,3; DIPSO (3-(N,N-bis{2-hidroxietil}amino)-2-hidroxiopropano)) que posee un valor de pK_a de 7,52 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPSO ácido (2-hidroxi-3{tris(hidroximetil)metilamino}-1-propanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 7,61 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7-8,2; TAPS ácido ({(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino}-1-propanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 8,4 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7,7-9,1; TABS ácido (N-tris(hidroximetil)metil-4-aminobutanosulfónico) que posee un valor de PK_a de 8,9 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,2-9,6; AMPSO ácido (N-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-3-amino-2-hidroxiopropanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 9,0 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,3-9,7; CHES ácido (2-ciclohexilamino)etanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 9,5 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,6-10,0; CAPSO ácido (3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-propanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 9,6 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 8,9-10,3; o CAPS ácido (3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico) que posee un valor de pK_a de 10,4 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 9,7-11,1.

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula en un tampón que posee un pH ácido, tal como de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,8, o como alternativa, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,8. En dichas realizaciones, la capacidad del tampón de la composición permite de manera deseable que la composición llegue a tener rápidamente un pH fisiológico después de administrarse al paciente.

Debe entenderse que, en los siguientes ejemplos, las proporciones de los diversos componentes o mezclas pueden ajustarse a las circunstancias apropiadas.

60 Ejemplo 1

Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes de 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. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla I

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
ciprofloxacina HCl	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 g

Ejemplo 2:

- 5 Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes de 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. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

10

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
moxifloxacina	0,2 g
diclofenaco	0,3 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,25 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Compuesto de Fórmula IV	50 g

Ejemplo 3:

- 15 Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes de 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. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
gatifloxacina	0,2 g
ciglitazona	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,35 g
Mezcla II	
Propilenglicol	3 g
Triacetina	7 g
Compuesto de Fórmula II	50 g
EDTA	0,1 mg

20

Ejemplo 4:

- 25 Dos mezclas I y II se preparan por separado mezclando los ingredientes de 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. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-7,5 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 4

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
sulfato de tobramicina	0,3 g
gemfibrozil	0,3 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Aceite de oliva	99,15 g

Ingrediente	Cantidad
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" representa fosfonatos de hidroxialquilo, tales como los conocidos con el nombre comercial Dequest®.	

Ejemplo 5:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 5 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-7,5 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

5

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Povidona	1
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,5
Trifluridina	0,1
Tiloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Agua purificada	cs para 100
Nota: "BAK" representa cloruro de benzalconio.	

Ejemplo 6:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 6 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-7,5 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

10

Tabla 6

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Povidona	1,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Foscavir	0,1
Tiloxapol	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	cs para 100

Ejemplo 7:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 7 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,5-7,8 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

15

Tabla 7

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Anfotericina B	0,1
Ketorolac	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	cs para 100

Ejemplo 8:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 8 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-7,4 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

5

Tabla 8

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Miconazol	0,2
15-desoxi-A-12,14-prostaglandina J2	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	cs para 100

Ejemplo 9:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 9 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,8 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

10

Tabla 9

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Bacitracina cinc	0,2
Flurbiprofeno	0,2
Levofloxacina	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	cs para 100

15

Ejemplo 10:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 10 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,8 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

20

Tabla 10

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Moxifloxacina	0,2
15-desoxi-A-12,14-prostaglandina J2	0,3
clotrimazol	0,2
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	cs para 100

25 Los ingredientes indicados en la Tabla 11 se mezclan entre sí durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-7 usando una solución de NaOH 1 N o de HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 11

Ingrediente	Cantidad
Ketorolac	0,4 g
Compuesto que tiene la Fórmula IV	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,5 mg
Agua purificada	98,65 g

En otro aspecto de la presente divulgación, un DIGRA, un profármaco del mismo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un material seleccionado entre el grupo que consiste en: (i) agentes anti-infecciosos, (ii) agentes anti-inflamatorios distintos de dicho DIGRA, un profármaco del mismo, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (iii) combinaciones de los mismos se incorporan en una formulación para administración tópica o inyección periocular a una parte del segmento anterior. Deseablemente, una formulación inyectable puede comprender un vehículo que proporcione una liberación prolongada de los ingredientes activos, tal como durante un periodo mayor de aproximadamente 1 semana (o mayor de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses). En determinadas realizaciones, la formulación de liberación prolongada comprende deseablemente un vehículo que es insoluble o solo moderadamente soluble en el entorno del segmento anterior. Tal vehículo puede ser un líquido, emulsión, gel o semisólido basado en aceite. Los ejemplos no limitantes de líquidos basados en aceite 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 maní y parafina líquida.

Un compuesto o composición de la presente invención puede inyectarse con una aguja de calibre fino, tal como un calibre de 25-35. Típicamente, a un paciente se le administra una cantidad de aproximadamente 25 µl a aproximadamente 100 µl de una composición que comprende un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Una concentración de tal DIGRA, profármaco del mismo, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre los intervalos divulgados anteriormente.

En otro aspecto adicional de la presente divulgación, un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se incorpora en un dispositivo oftálmico que comprende un material biodegradable y el dispositivo se implanta en el tejido del segmento anterior de un sujeto para proporcionar un tratamiento o control de larga duración (por ejemplo, más largo de aproximadamente 1 semana o más largo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses) de una enfermedad, afección o trastorno del segmento anterior. Un médico tratante puede implantar tal dispositivo en el tejido ocular o periocular del sujeto.

En otro aspecto más de la presente divulgación, un método para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio del segmento anterior comprende:

(a) proporcionar una composición que comprende un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) administrar a un sujeto una cantidad de la composición a una frecuencia suficiente para tratar o controlar dicha enfermedad, afección o trastorno del segmento anterior en un sujeto.

Un método para tratar o controlar una inflamación post-operatoria del segmento anterior comprende: (a) proporcionar una composición que comprende un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) administrar a un sujeto una cantidad de la composición a una frecuencia suficiente para tratar o controlar dicha inflamación post-operatoria.

En otro aspecto más de la presente divulgación, un método para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio del segmento anterior comprende:

(a) proporcionar una composición que comprende: (i) un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (ii) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, un profármaco del mismo, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) administrar a un sujeto una cantidad de la composición a una frecuencia suficiente para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno del segmento anterior en un sujeto.

En otro aspecto más de la presente divulgación, un método para tratar o controlar una inflamación post-operatoria del segmento anterior comprende: (a) proporcionar una composición que comprende: (i) un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (ii) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, un profármaco del mismo, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (b) administrar a un sujeto una cantidad de la composición a una frecuencia suficiente para tratar o controlar dicha inflamación post-operatoria.

En otro aspecto más de la presente divulgación, un método para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio del segmento anterior comprende:

(a) proporcionar una composición que comprende: (i) un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; (ii) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, un profármaco del mismo, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (iii) un agente anti-infeccioso; y (b) administrar a un sujeto una cantidad de la composición a una frecuencia suficiente para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno del segmento anterior en un sujeto.

En otro aspecto más de la presente divulgación, un método para tratar o controlar una inflamación post-operatoria del segmento anterior comprende: (a) proporcionar una composición que comprende: (i) un DIGRA, un profármaco del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; (ii) un agente anti-inflamatorio distinto de dicho DIGRA, un profármaco del mismo, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (iii) un agente anti-infeccioso; y (b) administrar a un sujeto una cantidad de la composición a una frecuencia suficiente para tratar o controlar dicha inflamación post-operatoria.

En ciertas realizaciones, el DIGRA se selecciona entre los divulgados anteriormente.

En otras realizaciones, el agente anti-inflamatorio se selecciona entre los divulgados anteriormente. En algunas realizaciones, el agente anti-inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en flurbiprofeno, suprofen, bromfenac, diclofenaco, indometacina, ketorolac, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, tal inflamación es una inflamación prolongada. En otra realización más, tal inflamación requiere al menos dos semanas para su resolución, si no se trata.

En otra realización más, enfermedad, afección o trastorno inflamatorio del segmento anterior resulta de la infección oftálmica que está causada por un virus, bacteria, hongo o protozoo.

En otro aspecto, una composición de la presente invención se administra por vía periocular o en la cámara anterior. En otro aspecto más, una composición de la presente invención se incorpora en un sistema o dispositivo de implante oftálmico y el sistema o dispositivo de implante se implantan quirúrgicamente por vía periocular o en un tejido adyacente a la parte anterior del ojo del paciente para la liberación prolongada del ingrediente o ingredientes activos. Un sistema o dispositivo de implante típico, adecuado para su uso en un método de la presente invención, comprende una matriz biodegradable con el ingrediente o ingredientes activos impregnados o dispersos en su interior. En las Patentes de Estados Unidos 5.378.475; 5.773.019; 5.902.598; 6.001.386; 6.051.576; y 6.726.918 se describen ejemplos no limitantes de sistemas o dispositivos de implante oftálmico para la liberación prolongada del ingrediente activo.

En un aspecto adicional, una 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 a una frecuencia adecuada que se determina que es apropiada para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio del segmento anterior.

Comparación de glucocorticoides y DIGRAS

Una de las acciones más frecuentes no deseables de terapia con glucocorticoides es la diabetes esteroidea. La razón de esta afección no deseable es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por la inducción de la transcripción de enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y metabolismo de aminoácidos libres que se producen de la degradación de proteínas (acción catabólica de glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosina aminotransferasa ("TAT"). La actividad de esta enzima puede determinarse fotométricamente a partir de cultivos de células de hepatoma de ratas tratadas. Por tanto, la gluconeogénesis por un glucocorticoide puede compararse con la de un DIGRA midiendo la actividad de esta enzima. Por ejemplo, en un procedimiento, las células se tratan durante 24 horas con la sustancia de ensayo (un DIGRA o glucocorticoide) y después se mide la actividad TAT. Después, se comparan las actividades TAT para el DIGRA y glucocorticoide seleccionados. En lugar de TAT, pueden usarse otras enzimas hepáticas, tales como, fosfoenolpiruvato carboquinasa, glucosa-6-fosfatasa, o fructosa-2,6-bisfosfatasa. Como alternativa, en un modelo animal los niveles de glucosa en sangre pueden medirse directamente y compararse los de los sujetos individuales, tratados con un glucocorticoide para una afección seleccionada, con los de los tratados con un DIGRA para la misma afección.

Otro resultado no deseable de terapia con glucocorticoides es la catarata inducida por GC. El potencial cataratogénico de un compuesto o composición puede determinarse cuantificando el efecto del compuesto o composición sobre el flujo de iones potasio a través de la membrana de células lenticulares (tal como células epiteliales lenticulares de mamíferos) *in vitro*. Tal flujo iónico puede determinarse, por ejemplo, mediante técnicas electrofisiológicas o técnicas de formación de imágenes de flujo iónico (tales como con el uso de colorantes fluorescentes). Un método ejemplar *in vitro* para determinar el potencial cataratogénico de un compuesto o composición se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2004/0219512.

Otro resultado adicional no deseable de terapia con glucocorticoides es la hipertensión. La presión arterial de sujetos similarmente afines tratados con glucocorticoides y DIGRA para una afección anti-inflamatoria puede medirse directamente y compararse.

Otro resultado más no deseable de terapia con glucocorticoides es la PIO aumentada en el sujeto. La PIO de sujetos similarmente afines tratados con glucocorticoides y DIGRA para una afección puede medirse directamente y compararse.

5 ENSAYO: Comparación del DIGRA que posee la Fórmula IV con dos corticosteroides y un AINE en el tratamiento de inflamación del segmento anterior.

10 1. INTRODUCCIÓN

Los procesos inflamatorios son de origen multidimensional y se caracterizan por episodios celulares y moleculares complejos que implican numerosos componentes que no se han identificado. Las prostaglandinas se encuentran entre estos mediadores y desempeñan una función importante en determinadas formas de inflamación ocular. La paracentesis de la cámara anterior en el ojo de conejo induce reacción inflamatoria debido a la alteración de la barrera hematoacuosa ("BHA"), que está mediada, al menos en parte, por prostaglandina E₂ [Referencias 1 - 3 más adelante]. La administración intraocular o tópica de PGE₂ altera la BHA. [Referencia 4, más adelante]. El programa de tratamiento adoptado en este estudio fue similar al programa de tratamiento de los AINE clínicos (Ocufen) usado por cirujanos para pacientes antes de someterse a cirugía catarática. Los autores de la presente invención realizaron investigaciones con un agonista de receptores de glucocorticoides disociado ("BOL-303242-X", un compuesto que posee la Fórmula IV anterior) a dosis diferentes en un modelo de paracentesis de conejo evaluando niveles de biomarcadores acuosos y la actividad de la MPO del cuerpo ciliar-iris en comparación con vehículo, dexametasona, loteprednol y flurbiprofeno.

25 2. MÉTODOS

2.1. Fármacos y Materiales

2.1.1. Artículos de ensayo

30 BOL-303242-X (formulaciones tópicas al 0,1 %, 0,5% y 1%), lote 2676-MLC-1 07, Bauch & Lomb Incorporated ("B&L") Rochester, Estados Unidos.

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

35 Visumetazone[®] (formulación tópica Dexametasona al 0,1%), lote T253, Visufarma, Roma, Italia.

Lotemax[®] (formulación tópica Loteprednol al 0,5%), lote 078061, B&L IOM, Macherio, Italia.

40 Ocufen[®] (formulación tópica Flurbiprofeno al 0,03%), lote E45324, Allergan, Westport, Irlanda.

2.2. Animales

45 Especie: Conejo

Raza: Nueva Zelanda

Procedencia: Morini (Reggio Emilia, Italia)

50 Sexo: Macho

Edad al Inicio del Experimento: 10 semanas.

Intervalo de Peso al Inicio del Experimento: 2,0-2,4 kg.

55 Número Total de Animales: 28

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

Justificación: El conejo es una especie no roedora convencional usada en estudios farmacodinámicos. El número de animales usado en este estudio es, a criterio los investigadores participantes en el experimento, el número mínimo necesario para realizar correctamente este tipo de estudio y es coherente con la normativa reguladora mundial.

65 Aclimatación/Cuarentena: Después de la recepción, un miembro del personal veterinario evaluó la salud

general de los animales. Se dejaron transcurrir siete días entre la recepción de los animales y el inicio del experimento para aclimatar a los animales al entorno del laboratorio y para observar el desarrollo de su enfermedad infecciosa.

5 Conservación de los Animales: Todos los animales se alojaron en un habitáculo limpio y descontaminado, con una temperatura constante (22 ± 1 °C), humedad (relativa, 30%) y ciclo de luz/oscuridad constante (con luz entre 8,00 y 20,00). Los animales disponían de alimento comercial y agua corriente a discreción. Sus pesos corporales se midieron justo antes de realizar el experimento (Tabla T-1). Todos los animales tenían un peso corporal incluido en la parte central de la curva de distribución de peso corporal (10%). Cuatro conejos se
10 sustituyeron por animales de edad similar y peso procedentes del mismo proveedor porque tres de ellos mostraron síntomas de inflamación ocular y uno murió después de llegar.

15 Disposiciones de Bienestar de los Animales: Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la normativa ARVO (Asociación para la Investigación de la Visión y Oftalmología) sobre el uso de animales para la investigación. En este estudio no existen sistemas de ensayo alternativos que se hayan validado adecuadamente para permitir la sustitución del uso de animales vivos. Se realizaron muchos esfuerzos para obtener la cantidad de información máxima reduciendo al mismo tiempo al mínimo la cantidad de animales necesarios para su estudio. Según el mejor entendimiento de los autores de la presente invención, este estudio es necesario o no duplicativo. El Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) de la
20 Universidad de Catania revisó y aprobó el protocolo del estudio y cumplía con la normativa aceptable del cuidado para el bienestar de los animales.

2.3. Preparaciones experimentales

25 2.3.1 Diseño del estudio y aleatorización

Veintiocho conejos se distribuyeron aleatoriamente en 7 grupos (4 animales/ grupo) como se muestra en la siguiente tabla.

30 Tabla 8

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

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

- 35 A = Vehículo (PEG3350 al 10%/Tween 80 al 1 %/PB pH 7,00)
 B = Ocufer (Flurbiprofeno al 0,03%)
 C = Visumetazone (Dexametasona al 0,1 %)
 D = Lotemax (Loteprednol etabonato al 0,5%)
 E = BOL-303242-X al 0,1% (1 mg/g)
 40 F = BOL-303242-X al 0,5% (5 mg/g)
 G = BOL-303242-X al 1% (10 mg/g)

2.3.2 Preparación de reactivos para ensayo MPO

45 2.3.2.1 Tampón fosfato (50 mM; pH = 6)

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

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

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

2.3.2.3 Solución de o-dianisidina 2HCl (0,0167%) / H_2O_2 (0,0005%)

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

2.4 Protocolos experimentales

15 2.4.1 Tratamiento de los animales y recogida de muestras.

Cada conejo se colocó en un dispositivo de sujeción y se etiquetó con un código alfanumérico. Las formulaciones se instilaron (50 μl) en el saco conjuntival de ambos ojos 180, 120, 90 y 30 min antes de la primera paracentesis; después a los 15, 30, 90 min tras la primera paracentesis. Para realizar la primera paracentesis los animales se anestesiaron por inyección intravenosa de 5 mg/kg de Zoletil® (Virbac; tiletamina HCl 2,5 mg/kg y zolazepam HCl 2,5 mg/kg) y en cada ojo se administró una gota de anestésico local (Novesina®, Novartis). La paracentesis de la cámara anterior se realizó con una aguja de calibre 26 acoplada a una jeringa con tuberculina; la aguja se introdujo en la cámara anterior a través de la córnea teniendo cuidado de no dañar los tejidos. Dos horas después de la primera paracentesis, se sacrificó a los animales con 0,4 ml de Tanax® (Intervet International B.V.) y se realizó la segunda paracentesis. Se extrajeron aproximadamente 100 μl de humor acuoso en la segunda paracentesis. El humor acuoso se fraccionó inmediatamente en cuatro alícuotas y se conservó a -80 °C hasta análisis. Después ambos ojos se enuclearon y el cuerpo ciliar-iris se extirparon con cuidado, se colocaron en tubos de polipropileno y se conservaron a -80 °C hasta análisis.

30 2.4.2. Medición del diámetro pupilar

El diámetro pupilar de los dos ojos se midió con un calibrador de Castroviejo, 180 min y 5 min antes de la primera paracentesis y 5 min antes de la segunda paracentesis.

35 2.4.3 Evaluación clínica

La evaluación clínica de los ojos se realizó con una lámpara de hendidura (4179-T; Sbisà, Italia) 180 min y 5 min antes de la primera paracentesis y 5 min antes de la segunda paracentesis. La puntuación clínica se asignó de acuerdo con el siguiente esquema:

- 40
- 0 = normal
 - 1 = dilatación diferenciada de los vasos del iris y conjuntivales
 - 2 = dilatación moderada de los vasos del iris y conjuntivales
 - 3 = hiperemia iridal intensa con destello en la cámara anterior
- 45
- 4 = hiperemia iridal intensa con destello en la cámara anterior y presencia de exudados fibrinosos.

2.4.4 Medición de prostaglandina E_2 (PGE_2)

50 Para la determinación cuantitativa de PGE_2 en el humor acuoso se usó el kit de Inmunoensayo para PGE_2 (R&D Systems; Cat. No. KGE004; Lot. No. 240010). Once microlitros o 16 μl de humor acuoso se diluyeron a 110 μl o 160 μl con la solución diluyente calibradora proporcionada en el kit. Se cargaron cien microlitros de muestras y de patrones en una placa de 96 pocillos y se registraron en un trazado de placa. Las muestras se trataron siguiendo el procedimiento de ensayo descrito en el kit. 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 realizar el calibrado y el análisis de las muestras.

55 2.4.5. Medición de proteína

60 Para determinar la concentración de proteína en el humor acuoso se usó el Kit de Cuantificación de Proteína (Fluka; Cat. No. 77371; Lot. No. 1303129). Cinco microlitros de humor acuoso se diluyeron a 100 μl con agua. Veinte microlitros de muestras y de patrones se cargaron en una placa de 96 pocillos y se registraron en un trazado de placa. Las muestras se trataron siguiendo el procedimiento de ensayo descrito en el kit. Se usó un lector de microplaca (GDV, Italia; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 670 nm se usó para realizar el calibrado y el análisis de las muestras.

65 2.4.6 Medición de leucocitos (PMN)

Para determinar el número de leucocitos se usó un hematocímetro (Cámara de Neubauer Mejorada; línea Bright, Hausser Scientific) y un microscopio Polyvar 2 (Reichert-Jung).

5 2.4.7 Medición de Leucotrieno B₄ (LTB₄)

Para la determinación cuantitativa de la concentración de LTB₄ en el humor acuoso se usó el kit de Inmunoensayo para LTB₄ (R&D Systems; Cat. No. KGE006; Lot. No. 243623). Se diluyeron 11 µl de humor acuoso a 110 µl con la solución diluyente calibradora proporcionada en el kit. Se cargaron 100 µl de muestras y patrones en una placa de 96 pocillos y se registraron en un trazado de placa. Las muestras se trataron siguiendo el procedimiento de ensayo descrito en el kit. 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 realizar el calibrado y el análisis de las muestras.

15 2.4.8 Medición de mieloperoxidasa (MPO)

La actividad MPO se midió como describieron previamente Williams et al. [5]. Los cuerpos ciliares-iris se secaron cuidadosamente, se pesaron y se sumergieron en 1 ml de solución de bromuro de hexa-decil-trimetil-amonio. Después, con un homogeneizador ultrasónico (HD 2070, Bandelin Electronic) las muestras se sometieron a ultrasonido durante 10 s en hielo, se congelaron-descongelaron tres veces, se sometieron a ultrasonido durante 10 s y se centrifugaron a 14.000 g durante 10 min para retirar los residuos celulares. Una alícuota del sobrenadante (40-200 µl) se diluyó a 3 ml con la solución o-dianisidina 2HCl H₂O₂. El cambio de absorbancia a 460 nm se controló continuamente durante 5 min usando un espectrofotómetro (Espectrómetro UV/Vis Lambda EZ 201; Perkin Elmer). Para cada muestra se determinó la pendiente de la línea (Δ/min) y se usó para calcular el número de unidades de MPO en el tejido de la siguiente manera:

25

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

donde $\varepsilon = 11,3 \text{ mM}^{-1}$

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

30 2.5. Análisis de los datos

El diámetro pupilar, PGE₂, proteína, PMN y MPO se expresaron como media ± ETM (Error Típico de la Media). El análisis estadístico se realizó usando ANOVA de una vía seguido de un ensayo *post hoc* de Newman-Keuls. La puntuación clínica se expresó como % de ojos y el análisis estadístico se realizó usando Kruskal-Wallis seguido de un ensayo *post hoc* de Dunn. El valor $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo en ambos casos. Para los análisis y los gráficos se usó el programa informático Prism 4 (Programa Informático GraphPad, Inc.).

35

3. RESULTADOS

40 3.1 Medición del diámetro pupilar

Los datos originales se presentan en las Tablas T-2 y T-3. Entre los tratamientos con CRT y el resto, no se encontraron diferencias estadísticas significativas.

45 3.2. Evaluación clínica

Los datos originales se presentan en las Tablas T-4 y T-5. Solamente el grupo tratado con LE al 0,5% mostró una diferencia significativa frente al CTR ($p < 0,05$).

50 3.3 Medición de prostaglandina E₂ (PGE₂)

Los datos originales se presentan en las Tablas T-6 y T-7. Los tratamientos con F al 0,03%, LE al 0,5%, BOL al 0,1% y BOL al 0,5% fueron estadísticamente significativos frente al CTR ($p < 0,05$).

55 3.4 Medición de proteína

Los datos originales se presentan en las Tablas T-8 y T-9. Se observó un significado estadístico para los tratamientos con F al 0,03% y BOL al 1% frente al CTR con un valor $p < 0,001$ y BOL al 0,5% frente al CTR con un valor $p < 0,05$.

60 3.5 Medición de leucocitos (PMN)

Los datos originales se presentan en las Tablas T-10 y T-11. Todos los tratamientos fueron estadísticamente significativos frente al CTR ($p < 0,001$).

3.6 Medición de leucotrieno B₄ (LTB₄)

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

3.7 Medición de mieloperoxidasa (MPO)

Los datos originales se presentan en las Tablas T-12 y T-13. Se observó una diferencia estadísticamente significativa para todos los tratamientos frente al CTR con un valor $p < 0,01$ para F al 0,03% y un valor $p < 0,001$ para Dex al 0,1%, LE al 0,5%, BOL al 0,1%, BOL al 0,5% y BOL al 1%.

4. ANÁLISIS

Las conclusiones preliminares de los datos generados son las siguientes:

- En este modelo BOL-303242-X es activo.
- No hubo una gran diferencia entre estas concentraciones de BOL-303242-X y AINE y controles positivos esteroides.

No hubo una fuerte respuesta a la dosis para BOL-303242-X, tal vez porque a estas dosis se está a una eficacia máxima o exposición máxima del fármaco. Sin embargo, los resultados muestran que BOL-303242-X es un fármaco anti-inflamatorio eficaz al igual que algunos de los esteroides o AINE de la técnica anterior normalmente aceptados. Algunos otros datos muy preliminares (no mostrados) sugieren que BOL-303242-X no posee algunos de los efectos secundarios de los corticosteroides.

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*. SpringerVerlag, Nueva York, págs. 311-365.
5. Williams RN, Paterson CA, Eakins KE, Bhattacharjee 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 los conejos medido antes del experimento

ID 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

ES 2 421 405 T3

ID Conejo	Sexo	Peso corporal (g)
F4	M	2200
G1	M	2410
G2	M	2270
G3	M	2310
G4	M	2130
Media \pm D.T.		2236,8 \pm 89,2

Tabla T-2: Datos originales del diámetro pupilar a -180 min (inicial), -5 min (5 min antes de la primera paracentesis) y a +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis) y diferencia calculada entre el valor a + 155 min y el valor a -180 min.

5

Tratamiento	ID conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	Δ (T3 - T1)
CTR	A1	DX	6,0	5,5	4,0	-2,0
		SX	5,5	5,5	4,0	-1,5
	A2	DX	6,0	6,5	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
	A3	DX	6,5	6,5	5,0	-1,5
		SX	6,6	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 al 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 al 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	6,0	0,5
	C3	DX	6,5	6,0	4,5	0,0
		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 al 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 al 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	6,5	-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 al 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

ES 2 421 405 T3

Tratamiento	ID conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	Δ (T3 - T1)
	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
BOL al 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 del diámetro pupilar a T3= +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis) y el valor a T1= -180 min (inicial) (Media \pm ETM)

Tratamiento	ID Grupo conejo	Media (mm) Δ (T3-T1)	ETM	n
CTR	A	-1,4	0,12	8
F al 0,03%	B	-0,9	0,22	8
Dex al 0,1%	C	-0,8	0,30	8
LE al 0,5%	D	-0,9	0,18	8
BOL al 0,1%	E	-1,1	0,16	8
BOL al 0,5%	F	-1,0	0,13	8
BOL al 1%	G	-0,9	0,15	8

5

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

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica		
			-180 min	-5 min	+115 min
CTR	A1	DX	0	1	3
		SX	0	1	3
	A2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	A3	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
	A4	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
F al 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 al 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
LE al 0,5%	D1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	D2	DX	0	0	1

ES 2 421 405 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica		
			-180 min	-5 min	+115 min
	D3	SX	0	0	1
		DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	D4	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
BOL al 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 al 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 al 1%	G1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G4	DX	0	0	2
SX		0	0	2	

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

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

ES 2 421 405 T3

Tabla T-6: Datos originales de niveles PGE₂ en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	PGE ₂ (ng/ml)
CTR	2-A1-DX	3,81
	2-A1-SX	2,91
	2-A2-DX	4,77
	2-A2-SX	¹ N/Dis
	2-A3-DX	1,46
	2-A3-SX	3,00
	2-A4-DX	1,87
	2-A4-SX	1,88
F al 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 al 0,1%	2-C1-DX	2,51
	2-C1-SX	N/Dis
	2-C2-DX	2,32
	2-C2-SX	N/Dis
	2-C3-DX	2,10
	2-C3-SX	3,03
	2-C4-DX	2,32
	2-C4-SX	1,30
LE al 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 al 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
BOL al 0,5%	2-F1-DX	2,31
	2-F1-SX	2,59
	2-F2-DX	N/D
	2-F2-SX	0,53
	2-F3-DX	0,75
	2-F3-SX	0,80
	2-F4-DX	1,62
	2-F4-SX	1,09
BOL al 0,1%	2-G1-DX	0,50
	2-G1-SX	1,87
	2-G2-DX	1,71
	2-G2-SX	4,04
	2-G3-DX	1,11

ES 2 421 405 T3

Tratamiento	Muestra	PGE ₂ (ng/ml)
	2-G3-SX	3,78
	2-G4-DX	N/D
	2-G4-SX	N/D
¹ N/Dis = no disponible		
² N/D = no detectable, por debajo del límite de cuantificación		

TABLA T-7: Niveles de PGE₂ en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis (Media ± ETM)

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

5 Tabla T-8: Datos originales de niveles de proteína en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
CTR	2-A1-DX	50,24
	2-A1-SX	53,51
	2-A2-DX	28,73
	2-A2-SX	¹ N/Dis
	2-A3-DX	40,09
	2-A3-SX	30,84
	2-A4-DX	41,79
	2-A4-SX	30,35
F al 0,03%	2-B1-DX	20,78
	2-B1-SX	28,80
	2-B2-DX	N/Dis
	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 al 0,1%	2-C1-DX	31,31
	2-C1-SX	N/Dis
	2-C2-DX	31,81
	2-C2-SX	N/Dis
	2-C3-DX	35,95
	2-C3-SX	37,15
	2-C4-DX	32,12
	2-C4-SX	32,40
LE al 0,5%	2-D1-DX	36,41
	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 al 0,1%	2-E1-DX	34,87
	2-E1-SX	34,41
	2-E2-DX	31,14

ES 2 421 405 T3

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
	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 al 0,5%	2-F1-DX	33,98
	2-F1-SX	33,65
	2-F2-DX	19,99
	2-F2-SX	27,11
	2-F3-DX	19,72
	2-F3-SX	36,35
	2-F4-DX	27,21
	2-F4-SX	32,24
BOL al 1%	2-G1-DX	20,99
	2-G1-SX	21,48
	2-G2-DX	15,11
	2-G2-SX	20,28
	2-G3-DX	20,94
	2-G3-SX	21,89
	2-G4-DX	20,03
	2-G4-SX	30,76
[†] N/Dis = no disponible		

Tabla T-9: Niveles de proteína en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis (Media ± ETM)

Tratamiento	Grupo de muestra	Media (mg/ml)	ETM	n
CTR	A	39,364	3,754	7
F al 0,03%	B	20,910	1,648	7
Dex al 0,1%	C	33,457	1,001	6
LE al 0,5%	D	33,905	2,190	8
BOL al 0,1%	E	33,667	2,655	8
BOL al 0,5%	F	28,844	2,249	8
BOL al 1%	G	21,435	1,529	8

5 Tabla T-10: Datos originales de cantidad de PMN en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	PMN (cantidad/ μ l)
CTR	2-A1-DX	90
	2-A1-SX	80
	2-A2-DX	70
	2-A2-SX	[†] N/Dis
	2-A3-DX	70
	2-A3-SX	80
	2-A4-DX	50
	2-A4-SX	40
F al 0,03%	2-B1-DX	50
	2-B1-SX	40
	2-B2-DX	N/Dis
	2-B2-SX	20
	2-B3-DX	10
	2-B3-SX	40
	2-B4-DX	30
	2-B4-SX	20
Dex al 0,1%	2-C1-DX	20
	2-C1-SX	N/Dis
	2-C2-DX	20
	2-C2-SX	N/Dis

Tratamiento	Muestra	PMN (cantidad/ μ l)
	2-C3-DX	50
	2-C3-SX	40
	2-C4-DX	20
	2-C4-SX	30
LE al 0,5%	2-D1-DX	N/Dis
	2-D1-SX	N/Dis
	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 al 0,1%	2-E1-DX	N/Dis
	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/Dis
BOL al 0,5%	2-F1-DX	40
	2-F1-SX	20
	2-F2-DX	20
	2-F2-SX	10
	2-F3-DX	10
	2-F3-SX	10
	2-F4-DX	20
	2-F4-SX	40
BOL al 1%	2-G1-DX	30
	2-G1-SX	20
	2-G2-DX	30
	2-G2-SX	40
	2-G3-DX	20
	2-G3-SX	30
	2-G4-DX	40
	2-G4-SX	20

¹N/Dis = no disponible

Tabla T-11: Cantidad de PMN en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis (Media \pm ETM)

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

5 Tabla T-12: Datos originales de la actividad de MPO en muestras del cuerpo ciliar-iris recogidas después de la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	Peso corporal del cuerpo ciliar-iris (mg)	¹ Volumen (μ l)	² Δ /min	MPO Unidad/g
CTR	A1-DX	41,7	40	0,021	1,11
	A1-SX	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

ES 2 421 405 T3

Tratamiento	Muestra	Peso corporal del cuerpo ciliar-iris (mg)	¹ Volumen (μl)	² Δ/min	MPO Unidad/g
	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 al 0,03%					
	B1-DX	39,5	100	0,049	1,10
	B1-SX	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 al 0,1%					
	C1-DX	36,4	100	0,029	0,71
	C1-SX	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
LE al 0,5%					
	D1-DX	38,9	200	0,026	0,30
	D1-SX	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/Dis	N/Dis	N/Dis
	D4-SX	32,9	N/Dis	N/Dis	N/Dis
BOL al 0,1%					
	E1-DX	43,6	100	0,051	1,04
	E1-SX	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 al 0,5%					
	F1-DX	45,8	100	0,044	0,85
	F1-SX	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 al 1%					
	G1-DX	32,4	100	0,024	0,66
	G1-SX	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

¹Volumen = alícuota (μl) del sobrenadante diluida a 3 ml para el análisis.
²Δ/min = media de la pendiente de la línea registrada cada 15 s durante 5 min
³N/Dis = no disponible

Tabla T-13: Actividad de MPO en muestras de cuerpo ciliar-iris recogidas después de la segunda paracentesis (Media ± ETM)

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

5 ENSAYO 2: Efecto de BOL-303242-X sobre la inhibición inducida por IL- β de la expresión de citoquina en células epiteliales corneanas humanas

1. ANTECEDENTES/FUNDAMENTO:

10 Los niveles de citoquinas asociados con las células inmunes son indicaciones directas de la actividad de estas células en una afección inflamatoria. Los niveles reducidos de estas citoquinas indican un efecto terapéutico positivo sobre la inflamación de un compuesto de ensayo. Este estudio se diseñó para determinar el efecto de BOL-303242-X sobre la producción de citoquinas inducida por IL- β en células epiteliales corneanas humanas ("HCEC").

15 1. PROPÓSITO

Determinar los efectos de BOL-303242-X sobre la expresión de citoquinas estimulada por IL- β en células epiteliales corneanas humanas primarias usando un kit Luminex 30-citoquina. La dexametasona se usó como control.

20 3. DISEÑO EXPERIMENTAL

Las HCEC primarias se sembraron en placas de 24 pocillos. Después de 24 h, las células se trataron con un vehículo, IL-1 β , IL-1 β + dexametasona, o IL-1 β + BOL-303242-X en medio EpiLife básico durante 18 h (Tabla T-14). Cada tratamiento se realizó por triplicado. Los medios se recogieron y usaron para la determinación del contenido de citoquina usando un kit Luminex 30-citoquina. La viabilidad celular se determinó mediante el ensayo alamarBlue (LP06013).

25

Grupo*	Día 1	Día 2: las células se trataron con los agentes de ensayo en medio EpiLife básico durante 18 h	Día 3
1	Las células se sembraron en placas de 24 pocillos (5 X	Control (DMSO al 0,1%)	Medios para los ensayos con Luminex; células para viabilidad celular
2		10 ng/ml IL-1 β	
3		10 ng/ml IL-1 β + dexametasona 1 nM	
4		10 ng/ml IL-1 β + Dexametasona 10 nM	
5		10 ng/ml IL-1 β + Dexametasona 100 nM	
6		10 ng/ml IL-1 β + Dexametasona 1 μ M	
7	10 ⁵ /pocillo en 0,5 ml de medio) en medio EpiLife	10 ng/ml IL-1 β + Dexametasona 10 μ M	ensayo
8		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 1 nM	
9		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 10 nM	
10		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 100 nM	

Grupo*	Día 1	Día 2: las células se trataron con los agentes de ensayo en medio EpiLife básico durante 18 h	Día 3
11		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 1 μ M	
12		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 10 μ M	
*pocillos por triplicado por grupo			

Dexametasona:

5 Número de Lote: 016K14521
 PM Precursor: 392,46
 Proporción PM Precursor:Total = 1,0

BOL-303242-X:

10 Número de Lote: 6286
 PM Precursor: 462,48
 Proporción PM Precursor:Total = 1,0

4. ANÁLISIS DE DATOS

15 Se usó la intensidad de fluorescencia media (MFI) para obtener la concentración de cada citoquina en pg/ml basado en la curva patrón de cada citoquina ensayada por Luminex. El intervalo lineal de la curva patrón para cada citoquina se usó para la determinación de la concentración de citoquina. Se promediaron valores por duplicado para cada muestra. Los datos se expresaron como media \pm DT. El análisis estadístico se realizó usando un ensayo ANOVA-Dunnnett unidireccional, y P < 0,05 se consideró estadísticamente significativa.

5. RESULTADOS

25 No se observó un efecto estadísticamente significativo sobre la actividad metabólica celular (según se mide mediante el ensayo alamarBlue) con los diversos tratamientos.

30 Se detectaron cantidades sustanciales de 16 de las 30 citoquinas ensayadas en este estudio y 13 de las 14 citoquinas detectadas se estimularon con 10 ng/ml de IL-1 β (Tabla T-14). IL- β se excluyó del análisis porque era el estímulo. IL-1ra se excluyó porque la MFI no estaba dentro del intervalo convencional.

35 Dexametasona y BOL-303242-X inhibieron significativamente la producción de citoquina estimulada por IL-1 β con una potencia comparable sobre 6 citoquinas (IL-6, IL-7, MCP-1, TGF- α , TNF- α y VEGF), y se observó un efecto inhibitorio significativo a 1 nM sobre IL-6 y a 10 nM sobre MCP-1, TGF- α y TNF- α (Tabla T-14 y Figuras 1A-1F).

40 BOL-303242-X también inhibía significativamente la producción de G-CSF estimulada por IL-1 β con mejor potencia en comparación con dexametasona, y se observó un efecto inhibitorio significativo a 10 μ g/ml mediante BOL-303242-X aunque no se observó un efecto significativo mediante dexametasona sobre esta citoquina (Fig. 2).

45 BOL-303242-X también inhibía significativamente la producción de citoquina estimulada por IL-1 β con menos potencia en comparación con dexametasona sobre 3 citoquinas (GM-CSF, IL-8, y RANTES). Se observó un efecto inhibitorio significativo a 1 nM mediante dexametasona y a 10 nM mediante BOL-303242-X sobre GM-CSF. Se observó un efecto inhibitorio significativo a 1 μ M mediante dexametasona sobre RANTES aunque no se observó un efecto significativo mediante BOL-303242-X sobre esta citoquina (Figuras 3A-3C).

6. CONCLUSIÓN

50 BOL-303242-X y dexametasona tienen una potencia comparable para la inhibición de la producción de citoquina estimulada por IL- β en HCEC para los casos de IL-6, IL-7, TGF- α , TNF- α , VEGF, y MCP-1. BOL-303242-X es más potente que dexametasona en la inhibición de la producción estimulada por IL- β de G-CSF en HCEC. BOL-303242-X algo menos potente que dexametasona en la inhibición de la producción estimulada por IL- β de GM-CSF, IL-8, y RANTES en HCEC.

Tabla T-14

Inhibición de la producción de citoquina estimulada por IL-1 β mediante dexametasona y BOL-303242-X en células epiteliales corneanas humanas primarias											
Citoquinas detectadas *	Estimuladas por IL-1 β (10 ng/ml)	Inhibidas por dexametasona (μ M)					Inhibidas por BOL-303242-X (μ M)				
		0,001	0,01	0,1	1	10	0,001	0,01	0,1	1	10
G-CSF	X										X
GM-CSF	X	X	X	X	X	X		X	X		X
IL-1 α	X										
IL-6	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IL-7	X			X							X
IL-8	X			X	X			X			
IP-10	X										
MCP-1	X		X	X	X	X		X	X	X	X
MIP-1 α											
M1P-1 β	X										
RANTES	X				X	X					
TGF- α	X		X	X	X	X		X	X	X	X
TNF- α	X		X	X	X	X		X			X
VEGF	X			X	X					X	X

Notas: (*) No se detectaron EGF, Eotaxina, Fractalquina, IFN γ , IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL15, IL-17, IL-2, IL-4, IL-5, sCD40L. IL-1 β se excluyó del análisis porque era el estímulo. IL-1ra se excluyó porque la MFI estaba fuera del intervalo de los patrones.

5 Aunque anteriormente se han descrito realizaciones específicas de la presente invención, los expertos en la materia apreciarán que pueden hacerse muchos equivalentes, modificaciones, sustituciones, y variaciones a la misma sin alejarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en el tratamiento o control post-operatorio de la inflamación ocular del segmento anterior de un ojo, resultando dicha inflamación de un procedimiento seleccionado entre el grupo que consiste en queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implante de lente intraocular ("IOL"), queratomileusis *in situ* asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva, y queratotomía radial; comprendiendo dicha composición un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; donde el DIGRA comprende un compuesto que tiene la Fórmula I



- 10 donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ sin sustituir o sustituido; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo alquilo C₁-C₁₀ completamente halogenado.

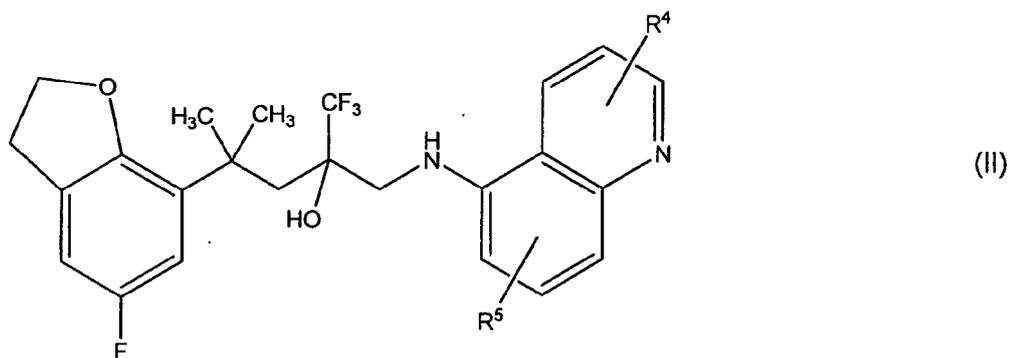
- 15 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición provoca un menor nivel de al menos un efecto secundario adverso en un sujeto que otra composición que comprende al menos un glucocorticoide usado para tratar o controlar la misma inflamación ocular, donde dicho efecto secundario adverso es un aumento de la presión intraocular.

- 20 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el DIGRA tiene la Fórmula I

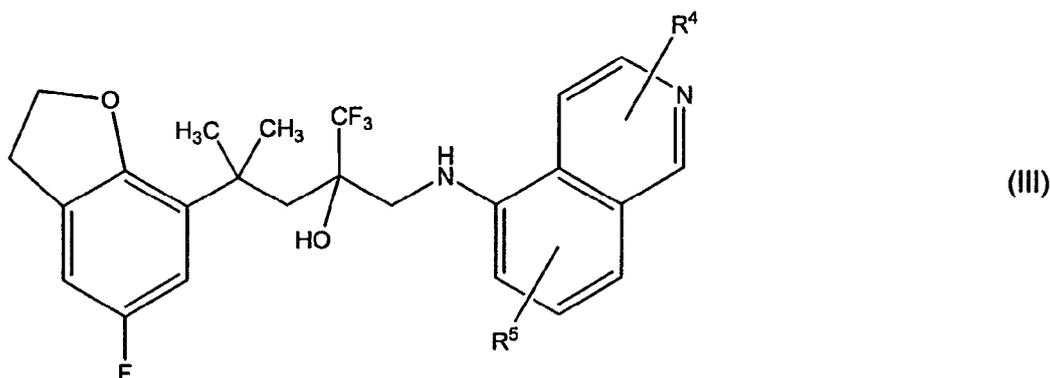


- 25 donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ sin sustituir o sustituido; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo trifluorometilo.

4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el DIGRA tiene la Fórmula II o III

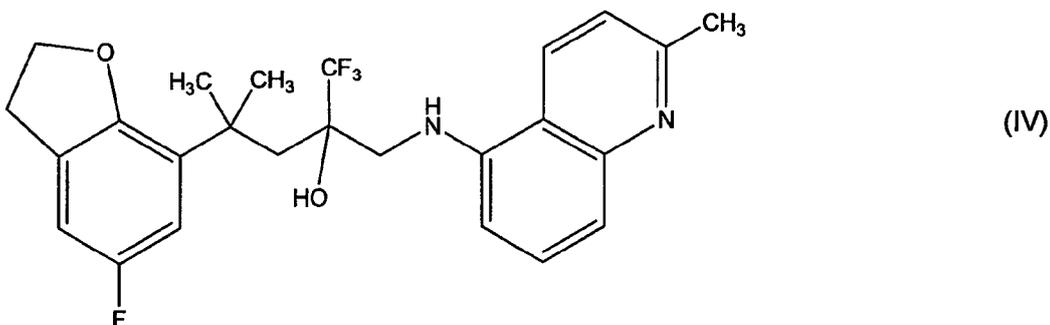


30



5 donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir lineales o ramificados, grupos alquilo C₁-C₁₀ sustituidos lineales o ramificados, grupos alquilo C₃-C₁₀ cíclicos sin sustituir, y grupos alquilo C₃-C₁₀ cíclicos sustituidos.

5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el DIGRA tiene la Fórmula IV



10 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en AINE, agonistas de PPAR, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

15 7. Un método para fabricar una composición para tratar o controlar la inflamación ocular post-operatoria del segmento anterior de un ojo, resultando dicha inflamación de un procedimiento seleccionado entre el grupo que consiste en queratectomía fotorrefractiva, cirugía de eliminación de cataratas, implante de lente intraocular ("IOL"), queratomileusis *in situ* asistida por láser ("LASIK"), queratoplastia conductiva, y queratotomía radial; comprendiendo el método:

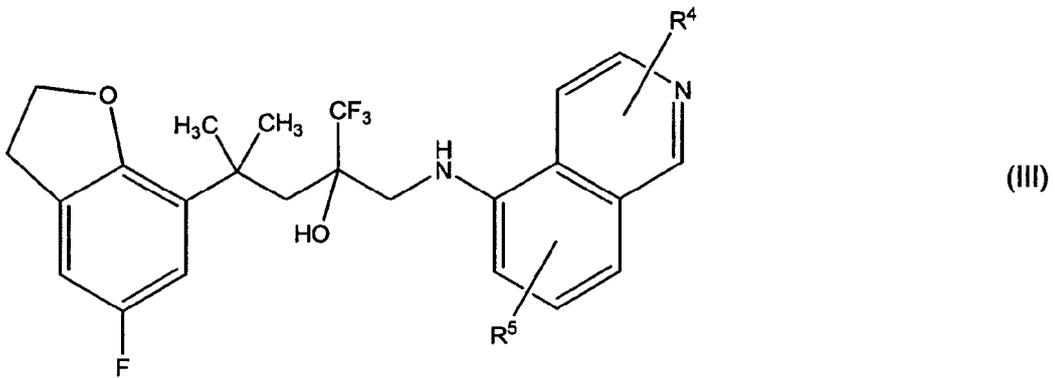
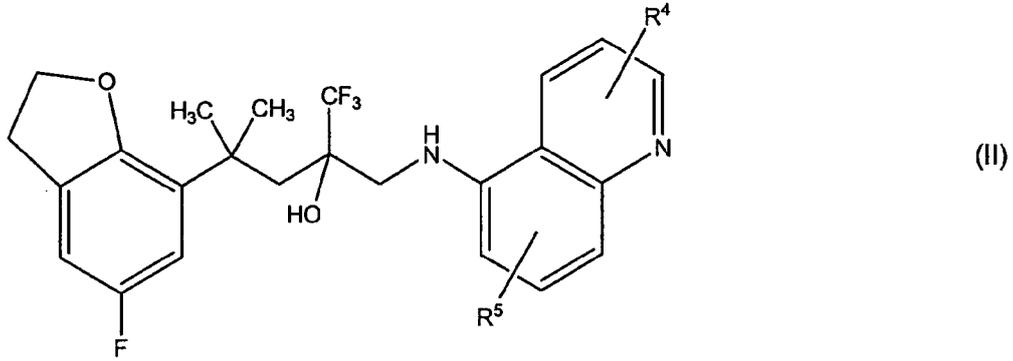
- 20 (a) proporcionar un DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y
- (b) combinar dicho DIGRA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con un vehículo farmacéuticamente aceptable;

25 donde el DIGRA comprende un compuesto que tiene la Fórmula I



30 donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ sin sustituir o sustituido; B es un grupo alquilenos C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo alquilo C₁-C₁₀ completamente halogenado.

8. El método de la reivindicación 7, donde el DIGRA tiene la Fórmula II o III



5 donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₁₀ sin sustituir lineales o ramificados, grupos alquilo C₁-C₁₀ sustituidos lineales o ramificados, grupos alquilo C₃-C₁₀ cíclicos sin sustituir, y grupos alquilo C₃-C₁₀ cíclicos sustituidos.

9. El método de la reivindicación 7, donde el DIGRA tiene la Fórmula IV

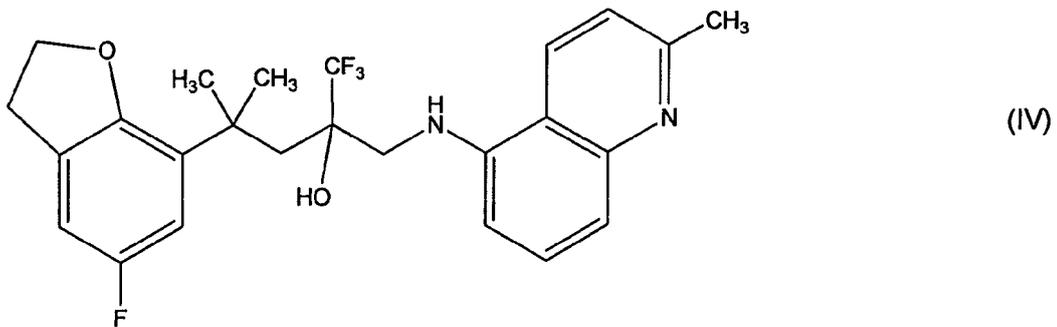


FIG. 1A

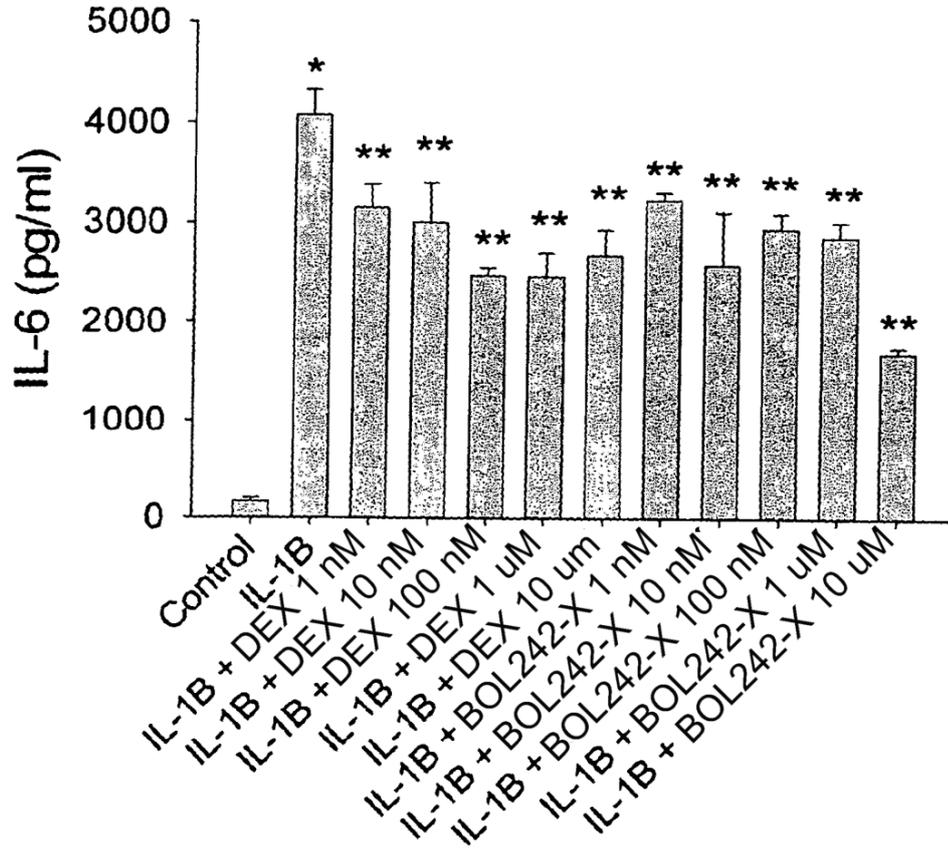


FIG. 1B

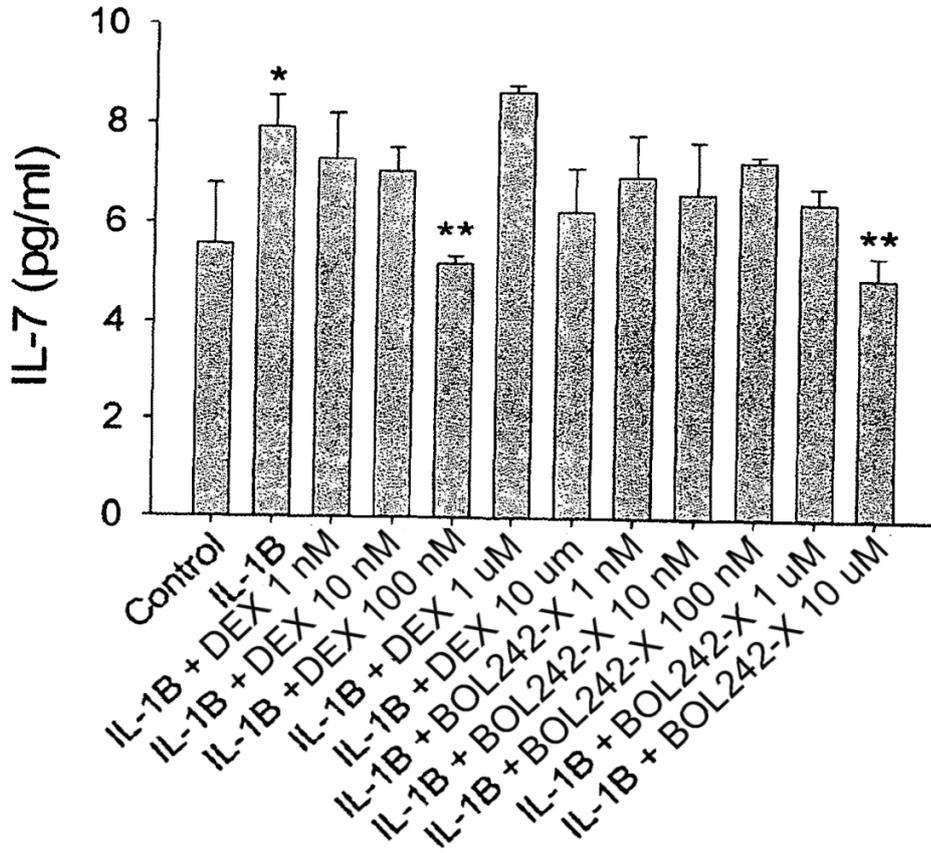


FIG. 1C

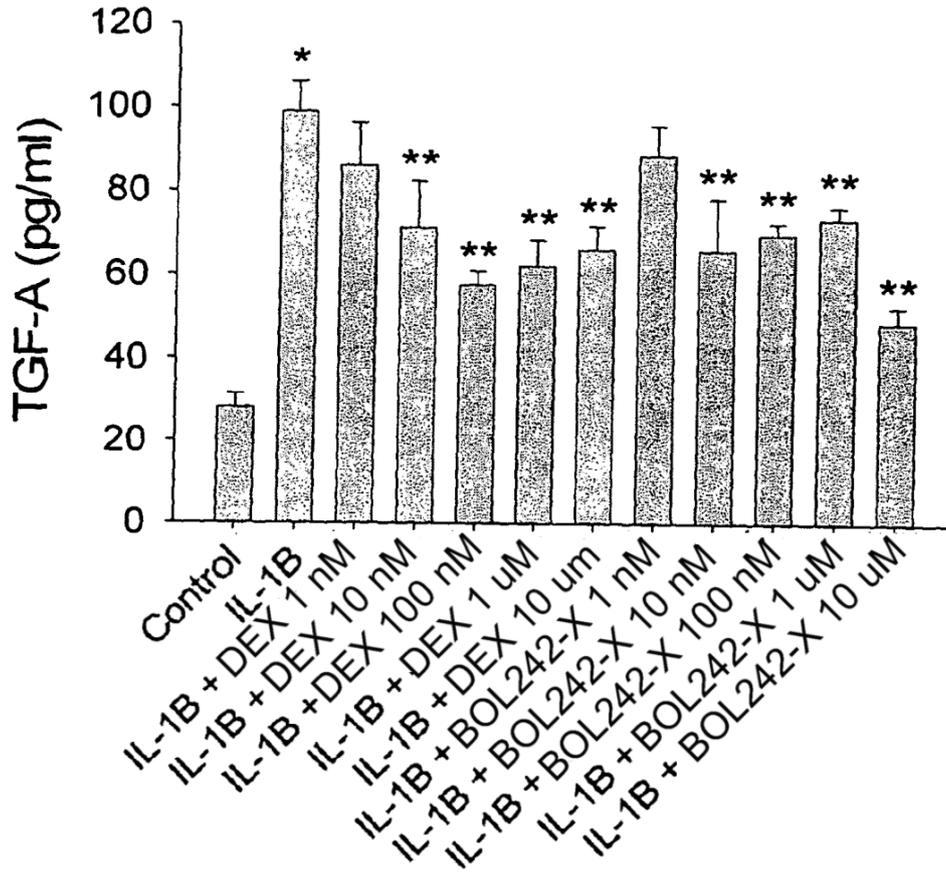


FIG. 1D

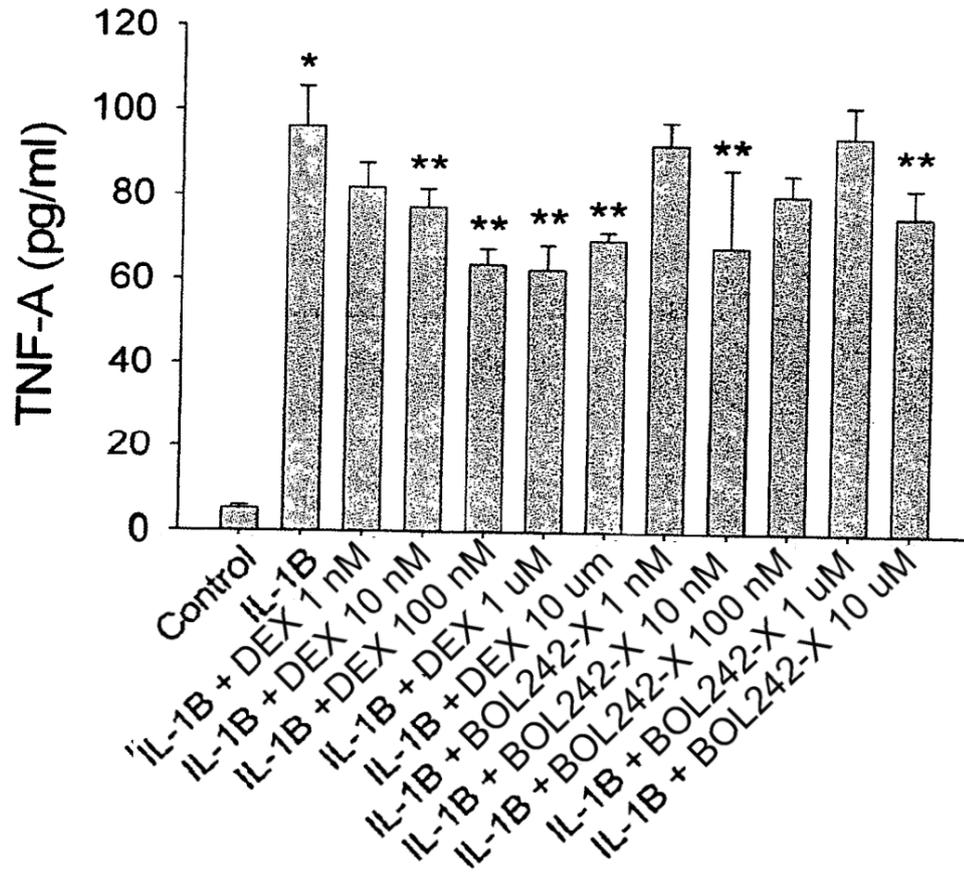


FIG. 1E

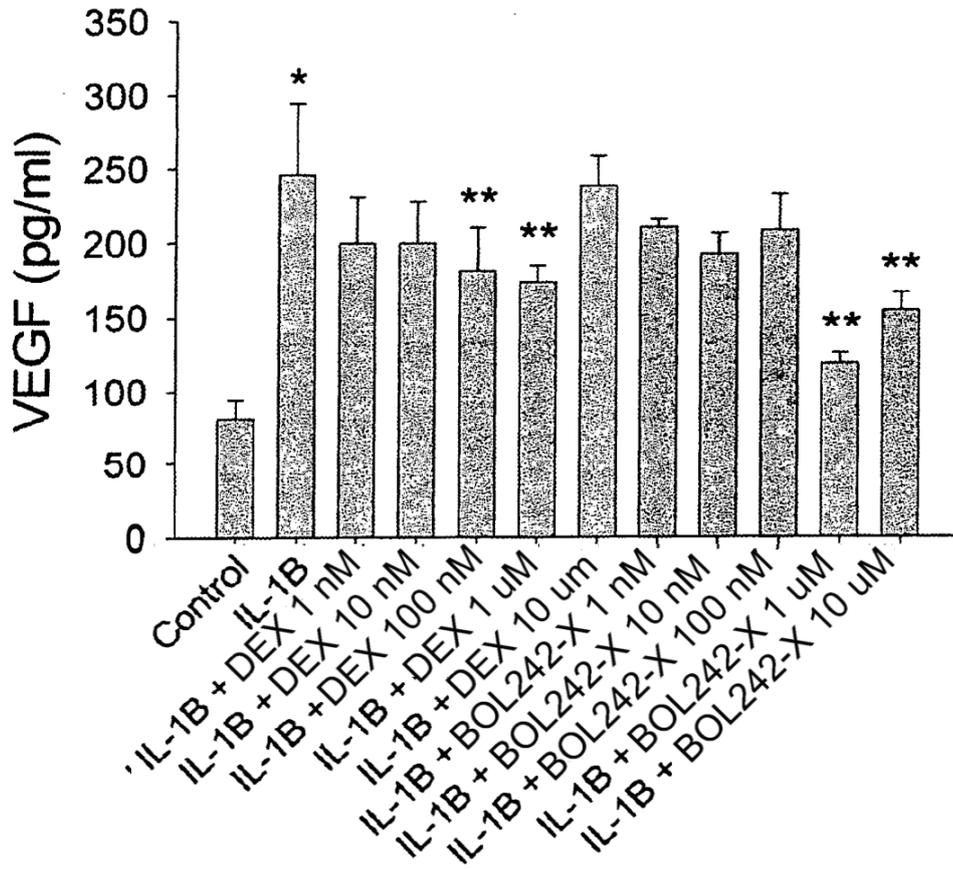


FIG. 1F

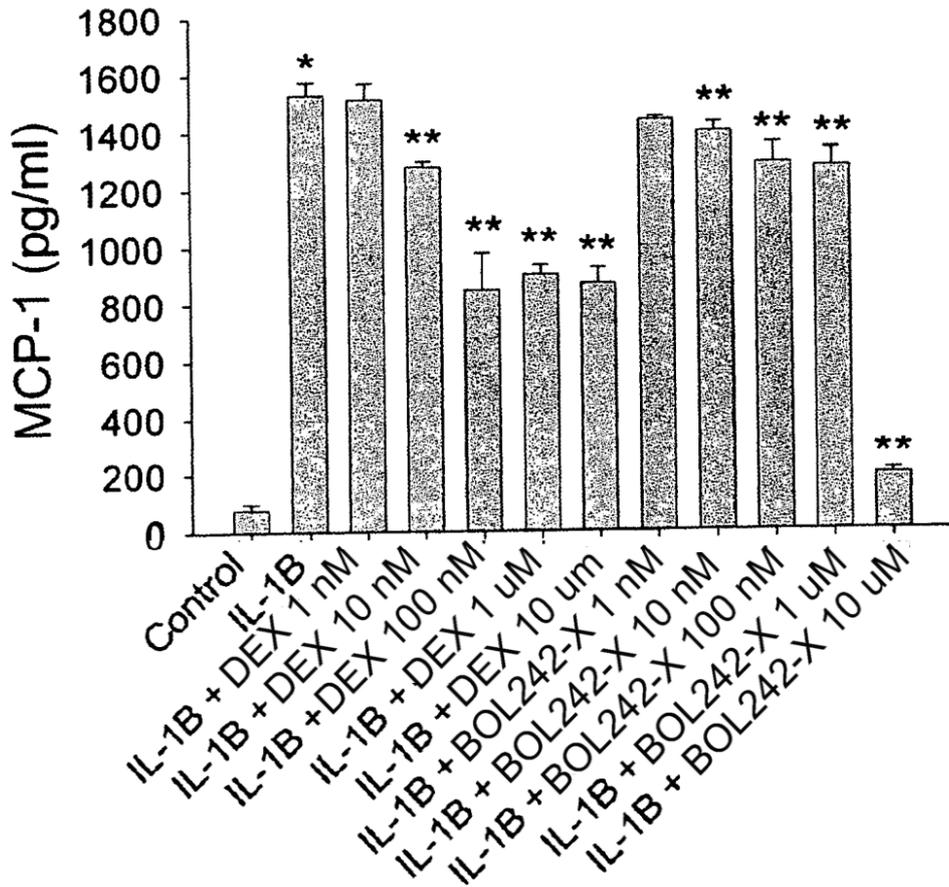


FIG. 2

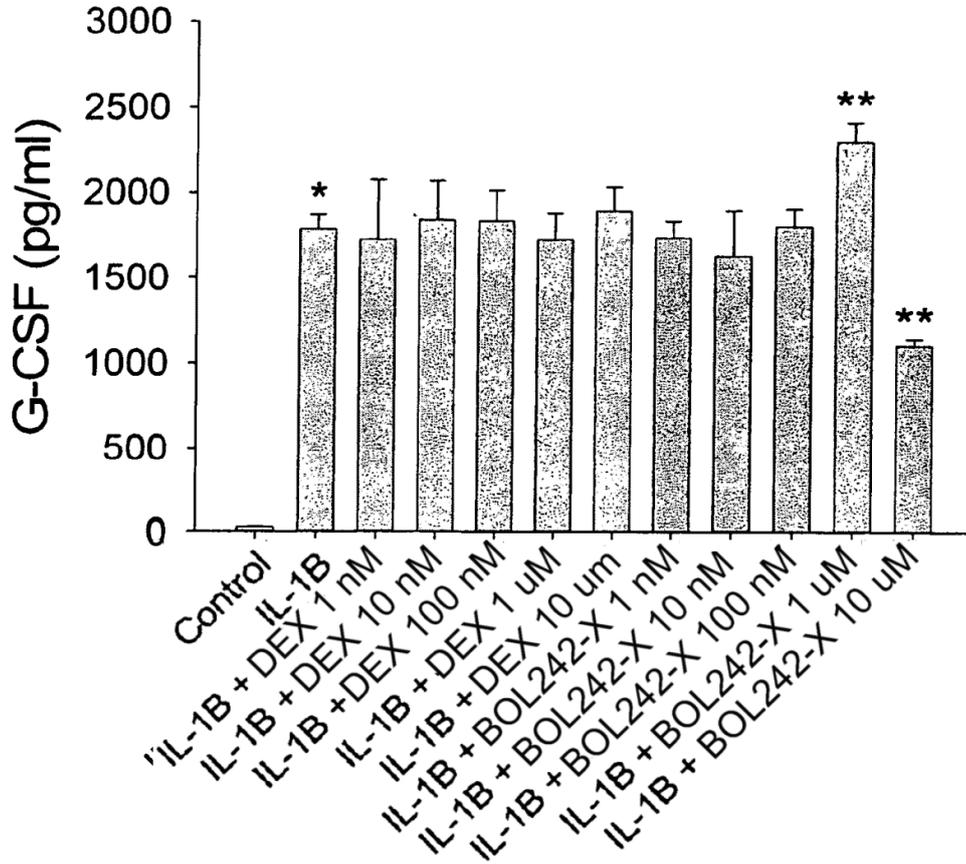


FIG. 3A

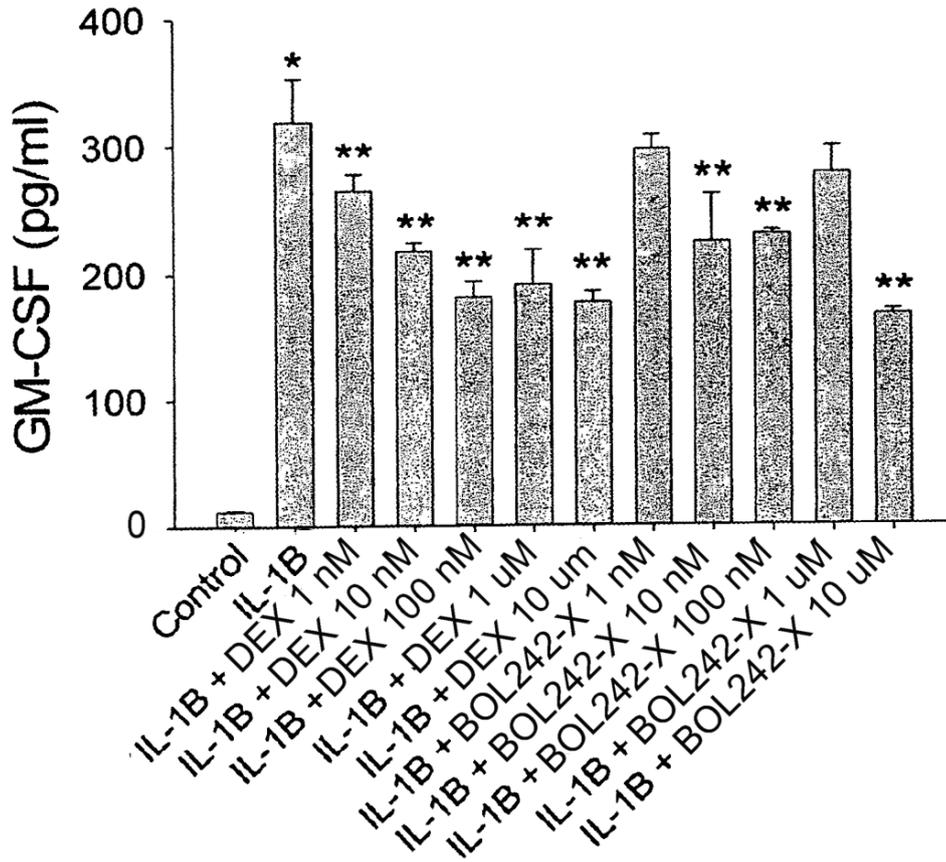


FIG. 3B

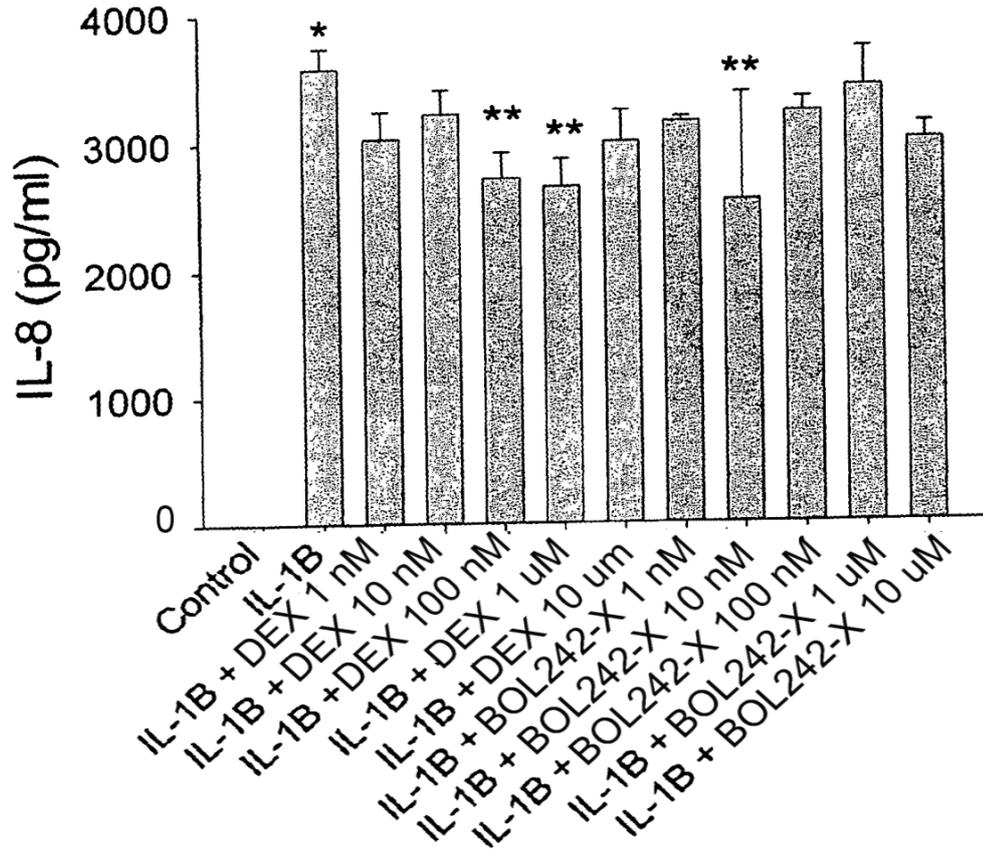


FIG. 3C

