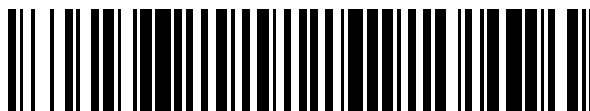


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 008**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2008 E 08799307 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2203160**

54 Título: **Tratamiento adjunto farmacológico asociado con cirugía de filtración de glaucoma**

30 Prioridad:

27.09.2007 US 975620 P

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

26.09.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BARTELS, STEPHEN P.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 424 008 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

Tratamiento adjunto farmacológico asociado con cirugía de filtración de glaucoma

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratamiento adjunto farmacológico asociado con cirugía de filtración de glaucoma. En particular, la presente invención se refiere a dichas composiciones que comprenden agonistas de receptores de glucocorticoides disociados ("DIGRA") y dichos métodos para reducir el riesgo de ampolla de filtración poco funcional después de cirugía de filtración de glaucoma.

El glaucoma es un grupo de enfermedades que se caracterizan por la muerte de células del ganglio retinal ("RGC"), pérdida de campo visual específico y atrofia del nervio óptico. El glaucoma es la segunda causa principal de ceguera en todo el mundo. Aunque hay muchos individuos con alta presión intraocular ("IOP") que no tienen pérdida de visión glaucomatosa, una IOP que es alta en comparación con la media poblacional es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma. Por el contrario, hay pacientes de glaucoma con IOP normal (glaucoma de tensión normal). La reducción de IOP mediante compuestos farmacéuticos o cirugía es actualmente el pilar del tratamiento del glaucoma. Incluso en pacientes de glaucoma con tensión normal, puede retardar significativamente los cambios glaucomatosos.

En el ojo de un sujeto normal, un fluido, conocido como el humor acuoso, circula libremente a través de la cámara anterior del ojo. Este fluido, que se produce continuamente por el cuerpo ciliar del ojo se drena del ojo a través de la malla trabecular, de vuelta al torrente sanguíneo. Cuando el fluido se drena de forma apropiada, se mantiene una presión de fluido apropiada en la cámara anterior, manteniendo la forma de la córnea. Se desarrolla IOP elevada cuando el mecanismo de filtración de la malla trabecular ya no es adecuado, lo que conduce a un aumento del fluido dentro de la cámara anterior. Este aumento de fluido, a su vez, conduce a un aumento de la IOP. Es este aumento de IOP lo que provoca posteriormente presión en el nervio óptico al nivel de la papila del nervio óptico. Esto provoca daño en el nervio óptico que, a su vez, puede conducir a ceguera.

En la actualidad, el glaucoma no es curable por ningún método de tratamiento disponible. Sin embargo, está disponible una diversidad de opciones de tratamiento diferentes para combatir y, quizás, ralentizar, la progresión de la enfermedad. Las posibles opciones de tratamiento incluyen terapia farmacéutica, cirugía ocular con láser y/o métodos de cirugía convencional. Aunque se han empleado muchas técnicas quirúrgicas diferentes en el pasado, en la actualidad se realiza principalmente cirugía de filtración de glaucoma (o también conocida como cirugía de filtración o trabeculectomía) para el tratamiento quirúrgico (es decir, sin láser) del glaucoma.

La cirugía de filtración reduce la IOP creando una fístula entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival, creando una ampolla de filtración. El humor acuoso que se filtra a través de la ampolla puede después absorberse a través de venas o vasos linfáticos conjuntivales o, en algunos casos, cuando la conjuntiva es fina, pasa directamente a la película lacrimal. Un determinante principal del éxito de la cirugía de filtración de glaucoma ("GFS") es la respuesta de curación de heridas conjuntival, conduciendo la cicatrización posoperatoria excesiva a fracaso de la filtración.

La técnica de cirugía de filtración se diseña para proporcionar una ruta alternativa para que el fluido del humor acuoso deje el ojo. Más específicamente, durante la cirugía de filtración se crea la ampolla conjuntival o de filtración que actúa como un "drenaje" auxiliar en el exterior del globo ocular, y que tiene comunicación directa con el interior del globo ocular. Esta ruta alternativa tiene una menor resistencia a fluido externo del líquido que la de la malla trabecular defectuosa, o irreversiblemente obstruida, hallada en el paciente del glaucoma. El resultado deseado de esta técnica es conseguir una IOP que sea compatible con la función del nervio óptico normal.

Debido a que los acontecimientos tempranos básicos de curación de heridas por GFS no se han descrito bien en seres humanos, se han usado modelos animales para delinear los estadios iniciales del proceso de curación de heridas. A pesar de varios estudios que usan modelos animales y tejidos humanos, sin embargo, los acontecimientos tempranos de la curación de heridas después de GFS aún no se entienden claramente. En el contexto de la curación de heridas general, las observaciones en modelos animales y después de GFS en seres humanos sugieren una secuencia de acontecimientos en curación de heridas por GFS que se producen en la insuficiencia de ampolla temprana debido a ampolla no funcional o poco funcional. Se ha mostrado que la curación de heridas implica una serie de acontecimientos ordenados, incluyendo degradación de matriz extracelular ("ECM"), migración celular, síntesis de matriz y remodelación de tejidos. Después de traumatismo quirúrgico a la conjuntiva, epiesclerótica e iris, los vasos sanguíneos se constriñen y se produce filtración de proteínas del plasma (incluyendo fibrinógeno, fibronectina y plasminógeno) y células sanguíneas. Los fibroblastos proliferan y migran de los bordes de la herida después de GFS y posteriormente sintetizan fibronectina, colágenos intersticiales y glicosaminoglicanos para formar tejido fibrovascular, y posteriormente este tejido se remodela para formar una cicatriz subconjuntiva colágena densa con fibroblastos dispersados y vasos sanguíneos que conducen a cicatrización de heridas e insuficiencia de filtración. Incluso si la cirugía es inicialmente exitosa, la cicatrización puede cerrar los canales de drenaje en las capas superficiales de la ampolla en el transcurso de meses o años.

GFS difiere de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos porque la inhibición de la curación de heridas (en el sentido de formación de tejido cicatrizante excesivo) es deseable para conseguir éxito quirúrgico. La cirugía de filtración exitosa se caracteriza generalmente por formación de una ampolla de filtración, que es una acumulación subconjuntival del humor acuoso. Las exámenes histopatológicos de ampollas funcionales demuestran la aparición de tejido conectivo ligeramente ordenado por debajo del epitelio conjuntivo. Las ampollas tempranas fallidas demuestran tejido conectivo de colágeno denso, anormalmente engrosado por debajo del epitelio conjuntivo. Por el contrario, las ampollas fallidas tardías son con frecuencia finas y avasculares. Por lo tanto, el mantenimiento a largo plazo de una ampolla de filtración con buen funcionamiento es crítico para el éxito del procedimiento.

Aunque la administración de agentes anticicatrizantes tales como mitomicina C ("MMC") y 5-fluorouracilo ("5-FU"), durante o después de la cirugía, ayudan a prevenir la cicatrización posquirúrgica y mejoran el resultado quirúrgico del glaucoma, lo hacen provocando muerte celular de fibroblastos generalizada y apoptosis. Una pequeña fracción (en el orden de un porcentaje pequeño) de los casos con complicaciones posquirúrgicas, manifestadas como filtración de ampolla de aparición tardía, se asocia con el uso de agentes anticicatrizantes. Véase; por ejemplo, D.S. Greenfield *et al.*, Arch. Ophthalmol., Vol. 116, 443 (1998).

Los glucocorticosteroides (también denominados en el presente documento "corticosteroides" o "GC") se han administrado de forma posoperatoria, por vía tópica y/o por vía oral, para evitar la cicatrización excesiva y han mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento de la afección glaucomatosa. S.V. Araujo *et al.*, Ophthalmol., Vol. 102, 1753 (1995). Se sabe que los GC tienen acción antifibrótica. A. Shukla *et al.*, Wound Repair & Regen., Vol. 7, 133 (1999). Por ejemplo, se ha mostrado que la dexametasona bloquea la síntesis de colágeno inducida por TGF- β (factor de crecimiento transformante β). C. Boxall *et al.*, Eur. Respir. J., Vol. 27, 208 (2006).

Sin embargo, los fármacos esteroideos pueden tener efectos secundarios que amenazan la salud general del paciente. La administración crónica de glucocorticoides puede conducir a osteoporosis inducida por fármacos suprimiendo la absorción de calcio intestinal e inhibiendo la formación de hueso. Otros efectos secundarios adversos de la administración crónica de glucocorticoides incluyen la hipertensión, hiperglicemia, hiperlipidemia (niveles aumentados de triglicéridos) e hipercolesterolemia (niveles aumentados de colesterol) debido a los efectos de estos fármacos en los procesos metabólicos del cuerpo.

Además, se sabe que ciertos glucocorticoides tienen un mayor potencial para elevar la IOP que otros compuestos de esta clase. Por ejemplo, se sabe que la prednisolona, que es un agente antiinflamatorio ocular muy potente, tiene una mayor tendencia a elevar la IOP que fluorometolona, que tiene actividad antiinflamatoria ocular moderada. También se sabe que el riesgo de elevación de IOP asociado con el uso oftálmico tópico de glucocorticoides aumenta a lo largo del tiempo. En otras palabras, el uso crónico (es decir, a largo plazo) de estos agentes aumenta el riesgo de elevación de IOP significativa. Por lo tanto, el uso a largo plazo de GC para mejorar el resultado de GFS puede exacerbar la afección que pretenden tratar.

Por lo tanto, se necesitan alternativas mejoradas para la terapia farmacológica actual adjunta a GFS.

Sumario

La presente invención se refiere a composiciones, su uso y un método para fabricar las composiciones como se definen en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona composiciones que son adecuadas para reducir el riesgo de ampolla de filtración de glaucoma no funcional, poco funcional o defectuosa.

La presente invención proporciona composiciones y métodos para asegurar una ampolla de filtración funcional después de cirugía de filtración para combatir o prevenir la progresión de una afección del glaucoma.

Dicha afección de glaucoma puede seleccionarse del grupo que consiste en glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de ángulo cerrado primario, glaucoma de ángulo abierto secundario, glaucoma de ángulo cerrado secundario, glaucoma pigmentario, glaucoma neovascular, glaucoma pseudofáquico, glaucoma maligno, glaucoma uveítico, glaucoma debido a sinequia anterior periférica y combinaciones de los mismos.

Las composiciones pueden comprender al menos un mimético de un glucocorticoide para combatir o prevenir la progresión de dicha afección de glaucoma.

Una composición para combatir o prevenir la progresión de dicha afección de glaucoma comprende al menos un agonista de receptores de glucocorticoides disociados ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una composición de la presente invención comprende además un antagonista para TGF- β . En una realización, dicho antagonista para TGF- β comprende un anticuerpo para TGF- β .

Una composición de la presente invención puede comprender una formulación tópica; formulación inyectable; o formulación implantable, sistema o dispositivo.

5 La presente invención proporciona el uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratamiento adjunto farmacológico asociado con cirugía de filtración de glaucoma, donde el medicamento debe administrarse a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

10 Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de las figuras adjuntas y la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

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

20 La Figura 2 muestra los efectos de BOL-303242-X y dexametasona sobre la producción estimulada por IL-1 β 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-1 β de GM-CSF, IL-8, y RANTES en HCEC a $p < 0,05$.

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

La Figura 4 muestra el efecto del tratamiento con TGF- β en el nivel de colágeno producido por fibroblastos de Tenon humanos.

30 La Figura 5 muestra el efecto del tratamiento con TGF- β en el nivel de actina de músculo liso α producida por fibroblastos de Tenon humanos.

La Figura 6 muestra el efecto del tratamiento con TGF- β en el nivel de transglutaminasa tisular producida por fibroblastos de Tenon humanos.

35 La Figura 7 muestra el efecto inhibitor de BOL-303242-X en la expresión de colágeno por fibroblastos de Tenon humanos.

40 La Figura 8 muestra el efecto inhibitor de BOL-303242-X en la expresión de activa de músculo liso α por fibroblastos de Tenon humanos.

La Figura 9 muestra el efecto inhibitor de BOL-303242-X en la expresión de transglutaminasa tisular por fibroblastos de Tenon humanos.

Descripción detallada

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

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "antagonista de TGF- β " también incluye compuestos o materiales que inhiben o impiden la actividad, transcripción, expresión o cascada de señalización de una o más isoformas de TGF- β . La expresión "antagonista para TGF- β " también incluye un profármaco, una sal, hidrato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Como se usa en el presente documento, un agonista de receptores de glucocorticoides disociados ("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. Un compuesto que se une a un polipéptido se denomina frecuentemente ligando.

60 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".

65 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.

5 Como se usa en este documento, el término "alquinilo" o "grupo alquinilo" 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.

10 Como se usa en este documento, el término "alquilenilo" o "grupo alquilenilo" 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)-".

15 El término "alquenileno" o "grupo alquenileno" 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 "-(alquilenil)-".

20 El término "alquinileno" o "grupo alquinileno" 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 "-(alquinil)-".

25 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 simialres. Pueden abreviarse como "Ar".

35 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.

55 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 opcionalmente oxidarse 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, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 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 adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, 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 adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquenilo ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, 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 muchas enfermedades, incluyendo 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.

Los GC afectan notablemente a la mayoría de los aspectos de la curación de heridas. Cuando se administran suficientemente temprano después de la lesión, los niveles de GC altos retardan la aparición de células inflamatorias, fibroblastos, la deposición de sustancia fundamental, colágeno, regeneración de capilares, contracción tisular y migración de células epiteliales efectuando una reducción de la producción de TGF- β e IGF-1 (factor de crecimiento de tipo insulina 1) en heridas y una reducción de la deposición de colágeno en las mismas. C. Wicke *et al.*, Arch. Surg., Vol. 135, 1265 (2000). La dexametasona puede inhibir significativamente el crecimiento de fibroblastos de cápsula de Tenon humanos en cultivos celulares. Estas células son una fuente de producción y deposición de colágeno en el proceso de reparación de heridas. R. Sun *et al.*, Ophthalmic Surg. Laser, Vol. 30, 382 (1999). También se demostró que el tratamiento con GC de fibroblastos de piel de rata redujo la unión del receptor de GC ("GCR") con el elemento de respuesta a GC ("GRE") y de la proteína activadora de TGF- β con el elemento de

respuesta a TGF- β de los genes de procolágeno de tipo I pro α 1(I) y pro α 2(I). Por lo tanto, los GC regulan de forma coordinada la expresión del gen de procolágeno mediante elemento de respuesta tanto de GRE como de TGF- β N. Meisler *et al.*, J. Cell. Biochem., Vol. 59, 376 (1995); K.R. Cutroneo *et al.*, J. Cell. Biochem., Vol. 92, 6 (2004). Además, los GC pueden regular negativamente la expresión de isoformas TGF- β , TGF- β 2 y TGF- β 3 en células estrelladas hepáticas, y por lo tanto la ruta de señalización de TGF- β . U. Bolkenius *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm., Vol. 325, 1264 (2004). Puesto que las isoformas de TGF- β se expresan y secretan de una amplia diversidad de células, los GC también pueden tener el mismo efecto en células distintas de células estrelladas hepáticas. La presente invención proporciona miméticos de GC, composiciones que comprenden los mismos, y métodos para usar los mismos para conseguir dichos efectos de GC sin o con menores niveles de efectos secundarios no deseados mencionados anteriormente.

Estudios han demostrado que los factores de crecimiento peptídicos y sus receptores son moduladores claves del proceso de curación de heridas, participando en un proceso bien coordinado que implica inflamación, proliferación celular, deposición de matriz y remodelación tisular. Uno de los moduladores más importantes de la reparación de heridas es la familia de isoformas de TGF- β , que se encuentran en grandes cantidades en, y tras la desgranulación se liberan de, plaquetas. Además, se producen por varios tipos celulares que están presentes en heridas, incluyendo macrófagos activados, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos. Los TGF- β , que actúan de una manera autocrina, regulan la proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno durante la reparación de heridas. Se han descubierto TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3 en diversas partes del segmento anterior del ojo humano. L.R. Pasquale *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 34, N° 1, 23 (1993). Se ha encontrado TGF- β 2 a un nivel aumentado en el humor acuoso de pacientes que padecen glaucoma de ángulo abierto primario ("POAG"). R.C. Tripathi *et al.*, Exp. Eye Res., Vol. 59, 723 (1994). La presente invención proporciona una composición que comprende un antagonista para uno o más TGF- β , y un método para usar dicha composición para reducir el riesgo de tener una ampolla de filtración no funcional o poco funcional después de GFS. La presente invención proporciona una composición que comprende un material que controla, reduce los niveles, o reduce o inhibe la actividad de uno o más TGF- β .

La presente invención proporciona una composición que comprende un DIGRA o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo) que puede controlar, reducir o inhibir la producción de al menos una citocina, quimiocina u otro factor que pueda estimular fibroblastos y/o células inmunitarias para producir TGF- β .

Inmediatamente después de la herida, tal como un resultado de GFS, TGF- β 1 se libera en grandes cantidades de las plaquetas. Este estallido inicial de TGF- β 1 activo sirve como un quimioatrayente para neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. Al igual que las formas activas, los TGF- β latentes también se producen y secuestran dentro de la matriz de herida, y después se liberan en forma activa durante un periodo de tiempo más largo por enzimas proteolíticas. Las células del tejido lesionado sintetizan y liberan proteína-1 quimioatrayente de macrófagos ("MCP-1"), que recluta macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y mastocitos durante la curación de heridas. Estas células producen después TGF- β adicional a medida que el cuerpo intenta acelerar la curación de heridas. S.N. Iyer *et al.*, J. Pharmacol. & Expt'l Therapeutics, Vol. 291, N° 1, 367 (1999). Por lo tanto, MCP-1 regula positivamente de forma indirecta la deposición de matriz en este proceso. Los ratones knock-out para MCP-1 tienen reepitelización y angiogénesis de heridas, y síntesis de colágeno significativamente retardada. S. Werner y R. Grose, Physiol. Rev., Vol. 83, 835 (2003). Los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos activados también producen un mayor aumento de diversas citocinas pro-inflamatorias, tales como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , que desempeñan un papel importante en la proliferación de fibroblastos y deposición de matriz. Por ejemplo, TNF- α e IL-1 β (junto con TGF- β 1 y TGF- β 2) pueden estimular la proliferación de fibroblastos de cápsula de Tenon humana. I.A. Cunliffe *et al.*, Br. J. Ophthalmol., Vol. 79, 590 (1995); P.O. Denk *et al.*, Curr. Eye Res., Vol. 27, N° 1, 35 (2003); S.C. Thornton *et al.*, J. Leukocyte Biol., Vol. 47, 312 (1990). TNF- α e IL-1 también se producen por fibroblastos y por lo tanto aceleran adicionalmente la deposición de matriz y producen el aspecto de cicatrización no deseado de la curación de heridas posquirúrgica. Se ha mostrado que IL-6 es otro factor importante en el inicio de la curación de heridas y un quimioatrayente para neutrófilos. La expresión de IL-6 se prolonga en heridas de adultos y se han asociado niveles excesivos de esta citocina con la cicatrización. S. Werner y R. Grose, mencionado anteriormente. El factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos ("GM-CSF"), una citocina que también actúa como un factor de crecimiento, puede prolongar la supervivencia de eosinófilos y promover la activación de eosinófilos, que, a su vez, producen TGF- β . Por lo tanto, un alto nivel de GM-CSF acelera indirectamente el proceso de deposición de matriz aumentando la disponibilidad de TGF- β . Otras citocinas y quimiocinas que también promueven la proliferación de fibroblastos y deposición de colágenos, al menos en el contexto de fibrosis y remodelación de las vías aéreas incluyen IL-4, IL-9, IL-11, IL-13, IL-17, TGF- α , PDGF y β -FGF (factor de crecimiento de fibroblastos). L.C. Borish y J.W. Steinke, J. Allergy Clin. Immunol., Vol. 111, N° 2, S460 (2003).

Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento que puede reducir el riesgo de tener una ampolla de filtración no funcional o poco funcional después de GFS, donde el medicamento debe administrarse a un sujeto que ha experimentado dicha GFS, una composición que comprende un material que reduce o suprime la producción de quimiocinas o citonas que puede estimular la producción de TGF- β .

Dichas quimiocinas o citocinas pueden seleccionarse del grupo que consiste en IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, GM-CSF y combinaciones de los mismos.

5 La presente invención proporciona el uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento que puede reducir el riesgo de tener una ampolla de filtración no funcional o poco funcional después de GFS, donde el medicamento debe administrarse a un sujeto que se ha sometido a dicha GFS, una composición que comprende un material que reduce o suprime la producción de quimiocinas o citocinas que pueden promover fibrosis o deposición de colágeno, seleccionándose dichas quimiocinas o citocinas del grupo que consiste en IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-9, IL-11, IL-13, IL-17,
10 TNF- α , TGF- α , MCP-1, GM-CSF, PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), β -FGF, CTGF (factor de crecimiento de tejido conectivo) y combinaciones de los mismos.

La presente invención puede proporcionar el riesgo de ampolla de filtración no funcional, poco funcional o defectuosa. Como se usa en el presente documento, la expresión "ampolla de filtración no funcional, poco funcional o defectuosa" significa una ampolla de filtración que no proporciona el control adecuado de IOP después de GFS para llevar dicha IOP a un nivel normal o casi normal.
15

La presente invención puede proporcionar composiciones y métodos para asegurar una ampolla de filtración funcional después de cirugía de filtración para combatir o prevenir la progresión de una afección de glaucoma.
20

Dicha afección de glaucoma puede seleccionarse del grupo que consiste en glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de ángulo cerrado primario, glaucoma de ángulo abierto secundario, glaucoma de ángulo cerrado secundario, glaucoma pigmentario, glaucoma neovascular, glaucoma pseudofáquico, glaucoma maligno, glaucoma uveítico, glaucoma debido a sinequia anterior periférica y combinaciones de los mismos.
25

Las composiciones pueden comprender al menos un mimético de un glucocorticoide para combatir o prevenir la progresión de dicha afección de glaucoma. Como se usa en el presente documento, un mimético de un glucocorticoide es o comprende un compuesto que muestra o produce un efecto fisiológico beneficioso similar a un glucocorticoide.
30

Una composición para combatir o prevenir la progresión de dicha afección de glaucoma comprende al menos un agonista de receptores de glucocorticoides disociados ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Una composición de la presente invención comprende además un antagonista para TGF- β . En una realización, dicho antagonista para TGF- β comprende un anticuerpo para TGF- β .

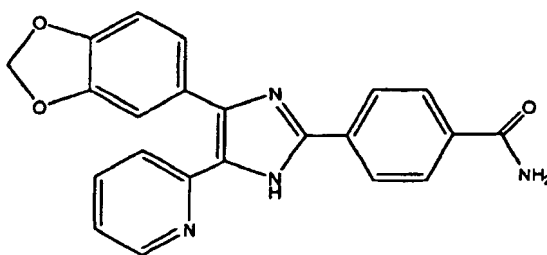
Los ejemplos no limitantes de anticuerpos para TGF- β incluyen los compuestos desvelados en M.F. Cordeiro, Clin. Sci., Vol. 104, 181 (2003) o A.L. Meade *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 44, 3394 (2003). Otros anticuerpos para TGF- β están disponibles, por ejemplo, de Abcam, Inc., Cambridge, Massachusetts.
40

Dicho anticuerpo para TGF- β se produce por la técnica recombinante bien conocida.

En otro aspecto, dicho anticuerpo comprende un anticuerpo humanizado. Dicho anticuerpo humanizado comprende dominios Fv de anticuerpo monoclonal murino anti-TGF- β y dominios Fc de una molécula de inmunoglobulina humana. Dicho anticuerpo humanizado comprende CDR (regiones determinantes de complementariedad) de los dominios variables de cadena pesada y ligera de anticuerpo anti-TGF- β monoclonal murino injertado en las regiones marco conservadas apropiadas de dominios variables humanos y dominios Fc de una molécula de inmunoglobulina humana. Se conocen procesos para humanización de anticuerpos no humanos, tales como los divulgados en S.L. Morrison *et al.*, PNAS, Vol. 81, 6851 (1984). Además, los ratones transgénicos para inmunoglobulina humana proporcionan una técnica alternativa para generación de anticuerpos monoclonales que se toleran bien en seres humanos. Véase; por ejemplo, D.M. Fishwild *et al.*, Nat. Biotech., Vol. 14, 845 (1996). Otro método más para obtener anticuerpos monoclonales murinos humanizados se divulga en la Patente de Estados Unidos 7.087.409.
50

55 EL antagonista para al menos una isoforma de TGF- β puede comprender un dominio extracelular soluble de un receptor de TGF de tipo I o II ("sTGFR I" o "sTGFR II"). Dicho sTGFR I o sTGFR II puede unirse a isoformas de TGF- β y evitar que inicien una cascada de señalización de TGF- β que regule positivamente la expresión del gen bajo su control, tal como los genes pro α 1(I) y pro α 2(I).

60 El antagonista para al menos una isoforma de TGF- β puede comprender un complejo conocido como SB-431542, que es un inhibidor de TGF- β 1. SB-431542 tiene una fórmula mostrada posteriormente y está disponible de Sigma Aldrich.



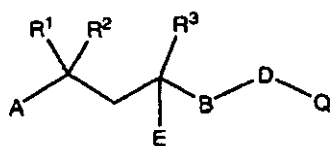
SB-431542

El antagonista para al menos una isoforma de TGF- β puede comprender un oligonucleótido antisentido anti-TGF- β 2 conocido como AP 12009, que se desarrolló por Antisense Pharma GmbH, Regensburg, Alemania.

5 El antagonista para al menos una isoforma de TGF- β puede comprender prolactina. Véase la Solicitud de Patente Europea EP 0921809. También se ha mostrado que la prolactina inhibe la quimiotaxis de fibroblastos. Dicha inhibición sería ventajosa en la prevención de cicatrización tisular excesiva después de GFS.

10 Una composición de la presente invención puede comprender: (a) un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un antagonista para al menos uno de TGF- β 1 y TGF- β 2; y (c) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ("AINE") distinto de dicho DIGRA, dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dicho éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvelan a continuación en el presente documento ejemplos no limitantes de dichos AINE.

15 Dicho al menos un DIGRA tiene la Fórmula I.



(I)

20 donde A y Q se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sin sustituir y sustituidos, grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo sin sustituir y sustituidos, grupos cicloalqueno y heterocicloalqueno sin sustituir y sustituidos, grupos cicloalquino y heterocicloalquino sin sustituir y sustituidos, y grupos heterocíclicos sin sustituir y sustituidos; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₁₅ sin sustituir (como alternativa, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃) lineales o ramificados, grupos alquilo C₁-C₁₅ (como alternativa, C₁-C₁₀, o C₁-C₅ o C₁-C₃) sustituidos, grupos cicloalquilo C₃-C₁₅ sin sustituir y grupos cicloalquilo C₃-C₁₅ (como alternativa, C₃-C₆, o C₃-C₅) sustituidos; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₁₅ lineales o ramificados (como alternativa, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃) sin sustituir, grupos alquilo C₁-C₁₅ lineales o ramificados (como alternativa, C₁-C₁₀, o C₁-C₅ o C₁-C₃) sustituidos, grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo C₃-C₁₅ (como alternativa, C₃-C₆, o C₃-C₅) sin sustituir, grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo C₃-C₁₅ (como alternativa, C₃-C₆, o C₃-C₅) sustituidos, grupos arilo, grupos heteroarilo, y grupos heterocíclicos; B comprende un carbonilo, amino, hidrocarburo divalente o grupo heterohidrocarburo; E es grupo hidroxilo o amino; y D está ausente o comprende un grupo carbonilo, -NH- o -NR', donde R' comprende un grupo alquilo C₁-C₁₅ lineal o ramificado (como alternativa, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃) sin sustituir o sustituido; y donde R¹ y R² pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₁₅ sin sustituir o sustituido.

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

En otra realización, B puede comprender un grupo alquilenocarbonilo, alquilenooxicarbonilo, alquilenocarboniloxi, alquilenoxicarbonilamino, alquilenamino, alquilenocarbonilo, alquilenooxicarbonilo, alquilenocarboniloxi, alquilenoxicarbonilamino, alquilenamino, alquilenocarbonilo, alquilenooxicarbonilo, alquilenocarboniloxi, alquilenoxicarbonilamino, alquilenamino, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo o ureido.

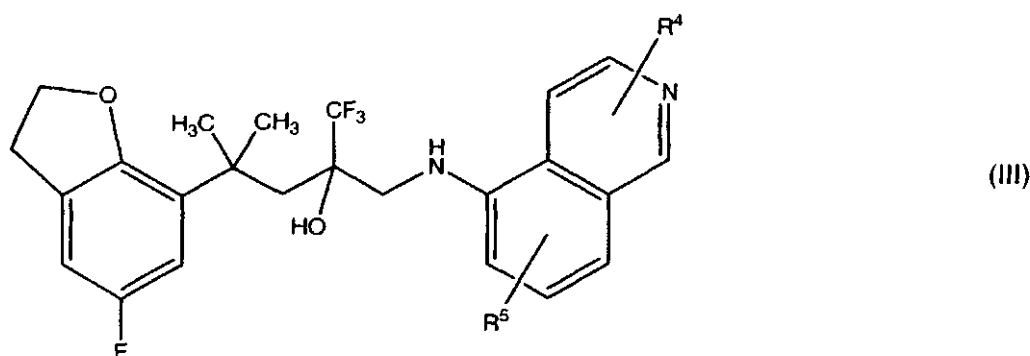
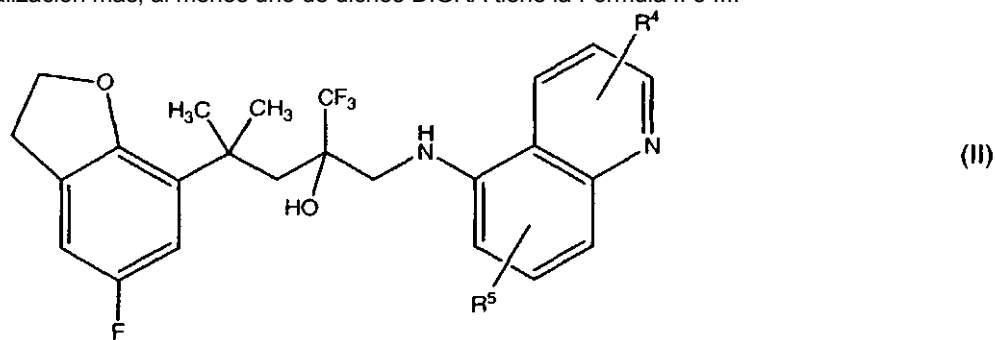
40 En otra realización más, A y Q se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sustituidos con al menos un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxilo o grupo alcoxi C₁-C₁₀ (como alternativa, grupo alcoxi C₁-C₅ o grupo alcoxi C₁-C₃); R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en unsubstituido y grupos alquilo C₁-C₅ sustituidos (preferiblemente, grupos alquilo C₁-C₃); B es un grupo alquilenocarbonilo C₁-C₅ (como alternativa, grupos alquilo C₁-C₃); D es el grupo -NH- o -NR', donde R' es un grupo alquilo C₁-C₅ (preferiblemente, grupo alquilo C₁-C₃); y E es el grupo hidroxilo.

50 En otra realización más, 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 y sustituidos (preferiblemente,

grupos alquilo C₁-C₃); 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 (preferiblemente, grupo alquilo C₁-C₅ completamente halogenado; más preferiblemente, grupo alquilo C₁-C₃ completamente halogenado).

5 En otra realización más, 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 y sustituidos; B es un grupo alqueno C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo trifluorometilo.

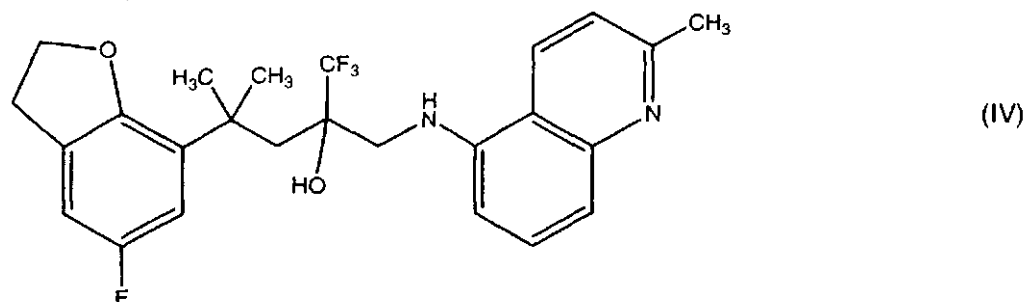
10 En una realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula II o III.



donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₁₀ (como alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo C₁-C₁₀ lineales o ramificados (como alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃) sin sustituir, grupos alquilo C₁-C₁₀ lineales o ramificados (como alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃) sustituidos, grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ (como alternativa, C₃-C₆ o C₃-C₅) sin sustituir y grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ (como alternativa, C₃-C₆ o C₃-C₅) sustituidos.

15

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula IV.



20 Se describen métodos para preparar 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 otros métodos más para preparar dichos compuestos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0116396 o en la Solicitud de Patente PCT WO 2006/050998 A1.

25 Los ejemplos no limitantes de compuestos que tienen Fórmula I incluyen 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-1(2H)-ona, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-

trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolina, 5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2[1H]-ona, 6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 8-fluoro-,5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1-[2h]-ona y enantiómeros de los mismos.

10 En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, alquenilo 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, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

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

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅ o alquinilo C₂-C₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente 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 azaindolilo opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, alcanoilo C₁-C₃, 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, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro o amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino y trifluorometilo.

Los ejemplos no limitantes 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.

60 En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅,

dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaninosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o 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 que tienen en común, se unen para formar un anillo espirocicloalquilo 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, 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 opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes;

(e) D es el grupo -NH-;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende un benzoxazinona metilada.

Los ejemplos no limitantes 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-hidroxifenil)-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-hidroxifenil)-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.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, alquenilo C₂-C₅, alquinoxilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaninosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o 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 que tienen en común, se unen para formar un anillo espirocicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅ o alquinilo C₂-C₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente 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 con uno a tres grupos 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, alquinoxilo C₂-C₅, alquinoxilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaninosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido

donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silaniloxi C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₅, carboxi, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ y trifluorometilo.

Los ejemplos no limitantes 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-hidroxilo-4-metil-2-trifluorometilpentil]benzoniitrilo; 2-(3,5-dibromobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o 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 que tienen en común, se unen para formar un anillo espirocicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

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

(e) D está ausente;

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

(g) Q comprende un grupo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, 1H-piridin-4-ona, 1H-piridin-2-ona, 1H-piridin-4-ilidenoamina, 1H-quinolin-4-ilidenoamina, pirano, tetrahidropirano, 1,4-diazepano, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-4-ona, tetrahidroisoquinolina, decahidroisoquinolina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-indol, cromano, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 4H-benzo[1,4]tiamina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 1,2-dihidrobenzo[d][1,3]oxazin-4-ona, 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,-5]naftiridin-4-ona, 2,3-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 1,2-dihidropirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona, pirrolo[3,4-c]piridin-1,3-diona, 1,2-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-3-ona o tetrahidro[b][1,4]diazepinona, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoiloxi C₂-C₅, alquinoiloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres

grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcocarbonilo C₁-C₃, acilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterociclico, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅.

5

Los ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen 2-(2,6-dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-fenil-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; -[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(4-hidroxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(3-piridin-3-ilfenil)-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 4-metoxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(4-oxo-4H-quinolin-1-il-metil)butil]benzaldehído; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-furan-3-il-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[3,3,3-trifluoro-2-(6-fluoro-4-metilcroman-4-ilmetil)-2-hidroxiopropil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-{3-[1-(benciloxiimino)etil]fenil}-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-{3-[1-(metoxiimino)etil]fenil}-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-{3-[1-(hidroxiimino)etil]fenil}-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-[3-(2-metil-1,3)dioxolan-2-il]fenil]-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-ilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1H-quinolin-4-ona; 6-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2-difluorometoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-isopropoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-etoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,2-dihidroindazol-3-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometilhexil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 8-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 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]-1H-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-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-metilsulfanil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 7-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 3-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-

hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-il-4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 2-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H- λ^6 -benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-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-1 λ^4 -benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin--4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-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.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde A, R¹, R², B, D, E y Q tienen los significados descritos inmediatamente antes, y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxicarbonilo, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterocicilil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alqueno C₂-C₈, aril-alqueno C₂-C₈, heterocicilil-alqueno C₁-C₈ o heteroaril-alqueno C₂-C₈, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoilo C₁-C₅, aroilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarboniloxi, C₁-C₅ alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, C₁-C₅ alquilaminocarbonilo, 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroilo, 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o 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 que tienen en común, se unen para formar un anillo espirocicloalquilo C₃-C₈;

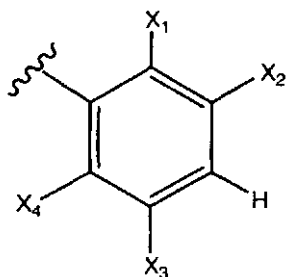
(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(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, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, alcanoilo C₁-C₅, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aciloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, carbamoiloxi C₁-C₅, urea, arilo y amino, donde el átomo de nitrógeno puede estar independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, y donde dicho group arilo está opcionalmente sustituido con uno o más groups hidroxilo o alcoxi C₁-C₅, y donde el átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅; o Q es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, alcanoilo C₁-C₅, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aciloxi C₁-C₅, alcanoilamino 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 independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, y donde el átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅.

Los ejemplos no limitantes 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-bromofenil)-amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-difluorofenil)-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.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₄, alquiniilo 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, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

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

(c) R³ es alquilo C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, 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 opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoilo C₁-C₅, aroilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, alcanoilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo

C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo;

5 (d) B es alquileo C₁-C₅, alquenileo C₂-C₅ o alquinileo C₂-C₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;

(e) D está ausente;

10

(f) E es el grupo hidroxilo; y

15

(g) Q comprende un grupo azaindolilo opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilito, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino o trifluorometilo.

25

Los ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-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-(4-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[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-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; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-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-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]-[3-metilpiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]-[2-fluoropiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; y 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]-[2-trifluorometilpiridin]-2-ilmetil)butil]fenol.

50

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

55

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

60

65

(b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono que tienen en común, se unen para formar un anillo cicloalquilo espirocíclico C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquileo C₁-C₅, alquilenilo C₂-C₅ o alquinileno C₂-C₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente 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 opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquilenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoililo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquinoxilo 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o trifluorometilo.

Los ejemplos no limitantes 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-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-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]piridin-6-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-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-tieno[2,3-d]piridazin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-c]piridazin-6-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]piridin-5-carbonitrilo; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(5,7-dicloro-1H-pirrol[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-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-isopropoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-trifluoro-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-isopropoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(7-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-dimetilamino-1H-pirrol[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-
 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-
 10 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]-1-pirrol[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-
 15 (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-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-
 ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-oxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-
 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 2-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-
 20 (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-il-
 metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-indazol-1-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-
 fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,4-
 dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-
 25 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-
 30 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-
 2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrolo[3,2-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-
 pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo[3,2-c]piridin-2-ilmetil-4-
 metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetil-pentan-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-
 35 dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-
 metilfenil)-4-metil-2-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-tieno[3,2-
 c]piridin-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-furo[3,2-c]piridin-2-ilmetil-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-
 1,1-dimetil-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilbutil)fenol; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
 40 trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; dimetilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
 trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-
 indol-6-il}morfolin-4-ilmetanona; dimetilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
 trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-
 indol-6-il}morfolin-4-ilmetanona; amida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-
 45 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-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-
 hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carbonitrilo; N-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
 trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}acetamida; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-4-metil-1H-indo-1-2-
 50 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-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carbonitrilo; {2-[4-(5-fluoro-2-
 55 metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}piperidin-1-il-metanona; 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-hidroxietil)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-
 60 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-
 65 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-indol-5-carbonitrilo; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo; ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; amida del ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; dimetilamida del ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; cianometilamida del ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; {2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; {2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}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-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-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-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilsulfanilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-Hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; dimetilamida del ácido 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-sulfónico; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(5-fenil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-isopropilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-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]-1-metil-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-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)fenol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(2-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-metil-pentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-il-metilpentan-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-etilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,3a-dihidropirrol[3,-2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-dihidropirrol[3,2-c]piridin-4,6-diona; 6-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(6-metoxi-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-dihidropirrol[3,2-c]piridin-4,6-diona; 6-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-dihidropirrol[2,3-d]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-trifluorometilpenti-1]-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;

5 {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-

10 [4,4,4-trifluoro-3-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]fenol; 2-[3-(2-bromopiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 2-(6,8-dimetilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]piridin-2-carbonitrilo; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrilo; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]quinolin-2-ol;

15 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)-

20 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;

25 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.

30 En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo consisting en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocicarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo,

35 dialquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanilamino 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 opcional e independientemente

40 mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

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

(c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₁-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcocicarbonilo, arilalquilo 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 opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos

50 sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcocicarbonilo C₁-C₅, alcanilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminocarbonilo, C₁-C₅ alquilaminocarbonilo, C₁-C₅ dialquilaminocarbonilo, C₁-C₅ alcanilamino, alcocicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅,

55 halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo;

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

65 (e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₁-C₅, alquino C₁-C₅, alcanolio C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, arilo, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanolamino 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, heterociclo, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o trifluorometilo.

Los ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)pentanoico; éster metílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)pentanoico; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dimetil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 2-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)heptan-4-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5,5-trimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)heptan-4-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)pentan-2-ol; 1-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 2-ciclobutil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)heptan-4-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hex-1-en-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hex-1-en-3-ol; 1-fluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)pentan-2-ol; 2,2-difluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hex-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-1-quinolin-4-il)pentan-2-ol; 2-[4,4-difluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)butil]-4-fluorofenol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)metil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)metil)hexan-3-ol; 2-(5-bromo-1H-indol-2-il)metil)-1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metilpentan-2-ol; y 2-[2-difluorometil-2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metilpentil]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

- 5 (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, 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, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;
- 10 (b) cada uno de R¹ y R² es independientemente alquilo C₁-C₅, donse uno o ambos están independientemente sustituidos con hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con C₁-C₅ alquilo o arilo;
- 15 (c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcocicarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterociclil-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alquenilo C₂-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterociclil-alquenilo C₂-C₈ o heteroarilalquenilo C₂-C₈, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente 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, 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, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;
- 20 (d) B es alquilenilo C₁-C₅, alquenilenilo C₂-C₅ o alquinilenilo C₂-C₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;
- 25 (e) D está ausente;
- 30 (f) E es el grupo hidroxilo; y
- 35 (g) Q comprende un grupo heteroarilo opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, 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, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, C₁-C₃ silaniloxi, alcocicarbonilo C₁-C₅, carboxi, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o trifluorometilo.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

- 60 (a) A es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, 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,
- 65

- aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;
- 5 (b) cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, arilalquilo C₅-C₁₅, o R' y R² junto con el átomo de carbono que tienen en común, se unen para formar un anillo espirocicloalquilo C₃-C₈;
- 10 (c) B es el grupo carbonilo o grupo metileno, que está opcional e independientemente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, hidroxilo y halógeno;
- (d) R³ es el grupo trifluorometilo;
- 15 (e) D está ausente;
- (f) E es el grupo hidroxilo o grupo amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅; y
- 20 (g) Q comprende un anillo heterociclilo condensado de 5 a 7 miembros condensado con un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₃, acilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ y ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o trifluorometilo, donde Q no puede ser 1H-[1,5]naftiridin-4-ona.
- 35

Los ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il]-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il]-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(3-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-bromo-1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-bromo-4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-furo[3,2-b]piridin-7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-furo[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(5-

40

45

50

55

60

65

- fluoro-2-metilfenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrolo[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-1-trifluorometilpentil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-H-tiazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-furo[3,2-b]piridin-7-ona; 7-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 7-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-furo[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrolo[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(4-hidroxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 5-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5H-pirido[3,2-d]pirimidin-8-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirido[2,3-d]piridazin-4-ona; 5-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirido[3,2-c]piridazin-8-ona; 4-[4-(2-fifluorometoxi-3-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-6-bromo-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-6-cloro-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-piridin-3-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-3-cloro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 3-cloro-1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-piridin-3-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-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}piridin-2-carbonitrilo; 6-cloro-4-{4-[5-(2-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[2-hidroxi-4-[5-(1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il]-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-morfolin-4-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; y 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-piperidin-1-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde A, B, D, E, R¹ y R² tienen los significados descritos inmediatamente antes y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, carboxi, alcóxicarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterociclalquilo C₁-C₈, lieteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alqueno C₁-C₈, aril-alqueno C₂-

C₈, heterocicliil-alqueniilo C₂-C₈ o heteroaril-alqueniilo C₂-C₈, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoílo C₁-C₅, aroílo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi 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 opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo, heterocicliilo o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanoílo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicliilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniiloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, aroílo, 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 opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o 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, alqueniilenilo C₂-C₅ o alquinilenilo C₂-C₅, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino u oxo;

(e) D está ausente;

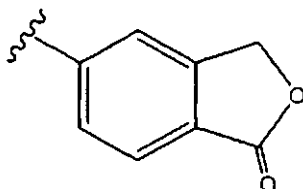
(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende un grupo indolilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicliilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniiloxi 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, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino y trifluorometilo.

Los ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen 4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-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-cianobencofuran-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.

En una realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinoxilo 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, trifluorometoxilo, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o 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 que tienen en común, se unen para formar un anillo espirocicloalquilo 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-alqueniilo C₂-C₈, aril-alqueniilo C₂-C₈, heterociclil-alqueniilo C₂-C₈ o heteroaril-alqueniilo C₂-C₈, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxilo, alcanoililo C₁-C₅, aroilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxilo 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 opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o 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



- Los ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2,4-difenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibencil)₄-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-terc-butylbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bifenil-4-il-metil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-naftalen-2-il-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del

ácido 2-(2-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,4-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-difluorofenil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2,5-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)₄-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenetilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amida del ácido 2-(3,5-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-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; (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.

En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos 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, alqueniloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, aroílo, 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, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

(b) cada uno de R' y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de

carbono que tienen en común, se unen para formar un anillo espirocicloalquilo C₃-C₈;
(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

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

(e) D está ausente;

(f) E es -NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷ cada uno de es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueniemo C₂-C₈, alquinileno C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenioloxi C₂-C₈, alquiniloxi C₂-C₈, hidroxilo, carbociclico, heterociclico, arilo, ariloxi, acilo, heteroarilo, carbociclo-alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₁-C₈, aril-haloalquilo C₁-C₈, heterociclico-alquilo C₁-C₈, heteroaril-alquilo C₁-C₈, carbociclo-alqueniemo C₂-C₈, aril-alqueniemo C₂-C₈, heterociclico-alqueniemo C₂-C₈, heteroaril-alqueniemo C₂-C₈ o alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre se oxida a un sulfóxido o sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de R⁶ y R⁷ son independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniemo C₂-C₅, alquinileno C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoilo C₁-C₅, aroilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, 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, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅ o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueniemo C₂-C₅, alquinileno C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclico, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenioloxi C₂-C₅, alquiniloxi C₂-C₅, ariloxi, acilo, alcocarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, 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 o amino donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente mono o disustituido con alquilo C₁-C₅; o ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con C₁-C₅ alquilo; o alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde cada grupo sustituyente de Q está opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino o trifluorometilo.

Los ejemplos no limitantes 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-cloropiridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-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-metil-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; 7-[3-amino-3-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-butil]-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo; 1-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 2-[3-amino-3-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-butil]-4-fluoro-fenol; 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-3-il(-trifluorometil-butilamina); 1-(1H-benzimidazol-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-butyl]-hidroxilamina; y 2-(3-amino-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetil-butyl)-4-fluoro-fenol.

5 En otra realización más, al menos uno de dichos DIGRA tiene la Fórmula I, donde A, B, D, E, R¹, R², R⁶ y R⁷ tienen los significados descritos inmediatamente antes, y R³ es 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 C₁-C₈, aril-alquenilo C₂-C₈, heterociclil-alquenilo C₂-C₈ o heteroaril-alquenilo C₂-C₈, cada uno opcional e independientemente sustituido con de uno a tres grupos sustituyentes, donde cada grupo sustituyente de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanoilo C₁-C₅, aroilo, alcoxicarbonilo C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁-C₅, dialquilaminocarboniloxi C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilamino C₁-C₅-sulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino, donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, ureido donde el átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con alquilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona, donde R³ no puede ser trifluorometilo.

20 Los ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3-dimetil-butilamina; 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 1-ciclohexilmetil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metilbutilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-1-ciclopentil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-1-ciclopentilmetil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-butitamina; 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.

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

35 La presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica para tratamiento adjunto farmacológico asociado con cirugía de filtración de glaucoma.

40 La composición farmacéutica oftálmica comprende: (a) al menos un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un antagonista para una isoforma de TGF-β. En una realización, la isoforma de TGF-β se selecciona del grupo que consiste en TGF-β1, TGF-β2 y combinaciones de los mismos. En otra la realización, la composición farmacéutica comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho vehículo puede ser un vehículo oftálmicamente aceptable.

45 La concentración de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo 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).

55 En una realización, una composición oftálmica de la presente invención está en una forma de una suspensión o dispersión. 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente anti-inflamatorio 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. En otra realización más el principio o los principios activos están suspendidos o dispersados en un medio hidrófobo, tal como un aceite.

65 El DIGRA y el antagonista para al menos una isoforma de TGF-β están presentes en cantidades eficaces para reducir el riesgo de tener una ampolla de filtración que no funciona o funciona escasamente después de GFS, cuando se administra una composición de la presente invención a un paciente, como un tratamiento farmacológico

asociado con dicha GFS.

Una composición de la presente invención puede comprender además un AINE.

- 5 Una composición de la presente invención puede comprender: (a) al menos un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un AINE.

Los ejemplos no limitantes de los AINE son: derivados del ácido aminoarilcarboxílico (por ejemplo, ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflumínico, 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 fenclórico, 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 buclórico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoproleno, piroprofeno, pranoprofeno, ácido proticínico, suprofen, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (por ejemplo, difenamizol, eprizol), 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, paranilina, perisoxal, proquazona, superóxido dismutasa, tenidap, zileuton, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

30 La concentración de dicho AINE 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).

- 40 Una composición de la presente invención puede comprender: (a) al menos un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un ligando de PPAR.

El ligando de PPAR puede ser 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.

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)). Dicho TNF- α y otras citocinas inflamatorias se analizan en otra parte en el presente documento y se ha mostrado que estimulan la producción de, o activan una cascada que implica, isoformas de TGF- β . 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, coriocapilares, tracto uveal, epidermis conjuntival y músculos intraoculares (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 6.316.465).

Un agonista de PPAR γ que puede usarse en una composición o su uso 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 clofibrato, 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, Corea). 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).

Una composición de la presente invención puede comprender adicionalmente un tensioactivo no iónico, tal como polisorbatos (tal como polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno de sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno de sorbitán), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno de sorbitán), normalmente conocidos por sus nombres comerciales Tween $^{\circledR}$ 80, Tween $^{\circledR}$ 60, Tween $^{\circledR}$ 20), poloxámeros (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los normalmente conocidos por sus marcas registradas Pluronic $^{\circledR}$; por ejemplo, Pluronic $^{\circledR}$ F127 o Pluronic $^{\circledR}$ F108)), o poloxaminas (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilen diamina, tal como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales Tetronic $^{\circledR}$ M; por ejemplo, Tetronic $^{\circledR}$ 1508 o Tetronic $^{\circledR}$ 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como BBrij $^{\circledR}$, Myrj $^{\circledR}$ y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol mirístico, 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, 34^a 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", 21^a 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 benzoalconio, 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.

El pH de la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 11. Como alternativa, el pH de la composición puede estar 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 puede comprender un tampón que posee un pH en uno de dichos intervalos de pH.

La composición puede poseer un pH de aproximadamente 7. Como alternativa, la composición puede poseer un pH en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

La composición puede poseer un pH de aproximadamente 7,4.

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. El compuesto modificador de la viscosidad puede seleccionarse de manera que la composición no se disperse rápidamente después de administrarse en un ambiente de un ojo. 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.

Un método para preparar una composición de la presente invención puede comprender combinar: (i) al menos un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un método para preparar una composición de la presente invención puede comprender combinar: (i) al menos un DIGRA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y (ii) un antagonista de al menos una isoforma de TGF- β ; y (iii) 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. El tampón es 10X solución salina tamponada con fosfato ("PBS") o 5X solución PBS.

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)etil-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-hidroxi-1-propanosulfónico) 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)etil-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-hidroxi-1-propanosulfónico) 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.

EJEMPLO 1 (ejemplo comparativo)

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 una parte (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 NaOH 1 N o HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,55 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g

Ingrediente	Cantidad
EDTA	0,1 mg
Compuesto de Fórmula IV HCl	0,5 g

Como alternativa, el agua purificada puede sustituirse con un aceite, tal como aceite de hígado de pescado, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de maíz o aceite de oliva para producir una formulación basada en aceite que comprende un compuesto de Fórmula IV.

5

EJEMPLO 2 (ejemplo comparativo)

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 dos 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 NaOH 1 N o HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

10

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
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	0,5 g

Como alternativa, el agua purificada puede sustituirse con un aceite, tal como aceite de hígado de pescado, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de maíz o aceite de oliva para producir una formulación basada en aceite que comprende un compuesto de Fórmula IV.

15

EJEMPLO 3

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 dos 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 NaOH 1 N o HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

20

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Anticuerpo de TGF- β ab300838 (de Abcam, Inc.)	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,35 g
Mezcla II	
Propilenglicol	3 g
Compuesto de Fórmula II	0,25 g
EDTA	0,1 mg

25

EJEMPLO 4

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 una parte (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 NaOH 1 N o HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

30

Tabla 4

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Anticuerpo de TGF- β CAT-152 (de Abcam, Inc., mencionado anteriormente)	0,3 g
Carbopol 934P NF	0,25 g

Ingrediente	Cantidad
Aceite de oliva	99,15 g
Mezcla II	
Propilenglicol	7 g
Glicerina	3 g
Compuesto de Fórmula III	1 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: (ejemplo comparativo)

- 5 Los ingredientes enumerados en la Tabla 5 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 usando NaOH 1 N o HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 5

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

Nota: "BAK" representa cloruro de benzalconio.

EJEMPLO 6:

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

Tabla 6

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto cuando se indique "ppm")
Povidona	1,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,75
Anticuerpo de TGF- β ab 18679 (de Abcam, Inc., Cambridge, Massachusetts)	0,1
Tiloxapol	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	cs para 100

EJEMPLO 7 (ejemplo comparativo)

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

20

Tabla 7

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto cuando se indique "ppm")
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,25
Anfotericina B	0,1
Ketorolac	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Aceite de girasol	cs para 100

EJEMPLO 8:

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

Tabla 8

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto cuando se indique "ppm")
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,3
Anticuerpo de TGF- β ab49574 (de Abcam, Inc., Cambridge, Massachusetts)	0,2
Diclofenac sódico	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Agua purificada	cs para 100

10 EJEMPLO 9:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 9 se mezclan durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 usando NaOH 1 N o HCl 1 N para producir una composición de la presente invención.

15

Tabla 9

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto cuando se indique "ppm")
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,5
sTGFRI	0,2
sTGFRII	0,2
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2 HCl	1-2 ppm
Aceite de maíz	cs para 100

Un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo pueden incorporarse en una formulación para administración tópica, administración sistémica, inyección periocular o inyección subconjuntival. Puede incluirse en la formulación un antagonista de TGF- β . Deseablemente, una

formulación 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 ocular. Tal vehículo puede ser un líquido, emulsión, gel o semisólido basado en aceite. Los ejemplos no limitantes de líquidos basados en aceite incluyen

5 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.

En una realización, un compuesto o composición de la presente invención puede inyectarse por vía subconjuntival después de GFS para controlar o prevenir la progresión de glaucoma, usando una aguja de calibre fino, tal como un calibre de 25-30. Típicamente, a un paciente se le administra una cantidad de aproximadamente 25 μ l a aproximadamente 100 μ l de una composición que comprende un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Una concentración de tal DIGRA, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre los intervalos divulgados anteriormente.

Un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo se puede incorporar en un dispositivo oftálmico o sistema que comprende un material biodegradable y el dispositivo se inyecta o implanta en las cercanías de una ampolla de filtración para proporcionar un control o prevención 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 progresión de glaucoma. Un médico tratante puede inyectar o implantar tal dispositivo o sistema en el tejido periocular o espacio subtenon del sujeto.

El uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para controlar o prevenir glaucoma, donde la administración del medicamento puede comprender: (a) proporcionar una composición que comprende un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) administrar a un sujeto una cantidad eficaz de la composición a una frecuencia suficiente para asegurar una ampolla de filtración funcional, controlando o previniendo de este modo la progresión de glaucoma.

El uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para combatir o prevenir la progresión de glaucoma en un sujeto, donde la administración del medicamento puede comprender: (a) realizar un procedimiento de GFS en el sujeto; (b) proporcionar una composición un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) administrar a un sujeto una cantidad eficaz de la composición a una frecuencia suficiente para asegurar una ampolla de filtración funcional, combatiendo o previniendo de este modo la progresión del glaucoma.

En una realización, el DIGRA se selecciona de entre los divulgados anteriormente.

En otra realización más, la presente invención proporciona el uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para reducir la IOP en un sujeto. La administración del medicamento puede comprender: (a) realizar un procedimiento de GFS en un sujeto; (b) proporcionar una composición que comprenda un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) administrar a un sujeto una cantidad eficaz de la composición a una frecuencia suficiente para asegurar una ampolla de filtración funcional, reduciendo de este modo dicha IOP.

En otra realización, la composición para su uso en cualquiera de los métodos anteriores comprende además un antagonista para TGF- β . Dicho antagonista para TGF- β se selecciona de los divulgados anteriormente. Las concentraciones del DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el antagonista para TGF- β se seleccionan para estar en los intervalos divulgados anteriormente.

Una composición de la presente invención se puede administrar por vía tópica o periocular. Una composición de la presente invención se puede incorporar en un sistema o dispositivo de implante oftálmico y el sistema o dispositivo de implante se implantan quirúrgicamente por vía periocular o en el espacio subtenon del paciente para la liberación prolongada o a largo plazo 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.

Una composición de la presente invención se puede administrar por vía tópica una vez al día, varias (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más) veces al día, una vez a la semana, una vez al mes. La composición puede implantarse en el paciente y puede reemplazarse a una frecuencia de, por ejemplo, una vez al año, dos veces al año, cuatro veces al año, o a una frecuencia adecuada que se determina que es apropiada para controlar o prevenir la progresión de glaucoma.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Una composición o el uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento de la presente invención puede usarse con otros agentes terapéuticos y adyuvantes o profilácticos habitualmente usados para reducir, tratar o prevenir (a) un aumento de la presión intraocular, (b) una pérdida de células de ganglio retinal o (c) ambas, proporcionando de este modo un tratamiento global potenciado o potenciando los efectos de los otros agentes terapéuticos, agentes profilácticos y agentes adjuntos usados para tratar y combatir los diferentes tipos de glaucoma. Los agentes terapéuticos usados para tratar glaucoma de ángulo estrecho o congestivo agudo incluyen, por ejemplo, salicilato de fisostigmina y nitrato de pilocarpina. La terapia adjunta usada en el tratamiento de glaucoma de ángulo estrecho incluye, por ejemplo, la administración intravenosa de un inhibidor de anhidrasa carbónica tal como acetazolamida para reducir la secreción de humor acuoso, o de un agente osmótico tal como manitol o glicerina para inducir la deshidratación intraocular. Los agentes terapéuticos usados para combatir el glaucoma de ángulo ancho o simple crónico y glaucoma secundario incluyen, por ejemplo, análogos de prostaglandina, tales como Xalatan® y Lumigan®, antagonistas β -adrenérgicos tales como maleato de timolol, agonistas α -adrenérgicos tales como brimonidina y apraclonidina, agentes colinérgicos muscarínicos (tales como pilocarpina o carbachol) e inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como Dorzolamida (Trusopt® o Cosopt®) o brizomamida (Azopt®). Otros agentes terapéuticos usados para combatir el glaucoma incluyen los inhibidores de acetilcolinesterasa tales como Ecotiofato (yoduro de fosfolina).

Pueden requerirse altas dosis para algunos agentes terapéuticos usados en la actualidad para conseguir niveles para efectuar la respuesta diana, pero pueden con frecuencia asociarse con una mayor frecuencia de efectos adversos relacionados con dosis. Por lo tanto, el uso combinado de los compuestos o composiciones de la presente invención, después de GFS, con agentes habitualmente usados para tratar el glaucoma permite el uso de dosis relativamente menores de dichos otros agentes, dando como resultado una frecuencia menor de efectos secundarios adversos potenciales asociados con administración a largo plazo de dichos agentes terapéuticos. Por lo tanto, otra indicación de los compuestos o composiciones en la presente invención es reducir los efectos secundarios adversos de fármacos de la técnica anterior usados para tratar glaucoma, tales como el desarrollo de cataratas con agentes anticolinesterasa de acción larga incluyendo demecario, ecotiofato e isofluorofato.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE GLUCOCORTICOIDES Y DIGRA

Pueden compararse los efectos secundarios de glucocorticoides y DIGRA en su uso como terapia adjunta después de GFS.

Puede determinarse un nivel de al menos un efecto secundario adverso *in vivo* o *in vitro*. Por ejemplo, se determina un nivel de dicho al menos un efecto secundario adversos *in vitro* realizando un cultivo celular y determinando el nivel de un biomarcador asociado con dicho efecto secundario. Dichos biomarcadores pueden incluir proteínas (por ejemplo, enzimas), lípidos, azúcares y derivados de los mismos que participan en, o son los productos de, la cascada bioquímica que da como resultado el efecto secundario adverso. Se divulgan adicionalmente posteriormente en el presente documento métodos de ensayo *in vitro* representativos.

En otra realización, se determina un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso *in vivo* aproximadamente un día después de que dicho glucocorticoide o DIGRA (o un fármaco del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo) se administre por primera vez a, y está presente en, dicho sujeto. En otra realización, se determina un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso aproximadamente 14 días después de que dicha composición se administre por primera vez a, y está presente en, dicho sujeto. En otra realización más, se determina un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso aproximadamente 30 días después de que dicha composición se administre por primera vez a, y está presente en, dicho sujeto. Como alternativa, se determina un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso aproximadamente 2, 3, 4, 5 o 6 meses después de que dichos compuestos o composiciones se administran por primera vez a, y están presentes en, dicho sujeto.

Dicho glucocorticoide usado para tratar dicha inflamación ejemplar puede administrarse a dicho sujeto a una dosis y una frecuencia suficiente para producir un efecto beneficioso en dicha inflamación equivalente a un compuesto o composición de la presente invención después de aproximadamente el mismo tiempo transcurrido.

Una de las acciones más frecuentes no deseables de terapia con glucocorticoides (tal como terapia anti inflamación) 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

5 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-bifosfatasa. 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.

10 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.

15 Otro resultado adicional no deseable de terapia con glucocorticoides es la hipertensión. La presión arterial de sujetos similarmente afines tratados con glucocorticoides y DIGRA después de GFS puede medirse directamente y compararse.

20 ENSAYO 1: Efecto de BOL-303242-X (compuesto que tiene Fórmula IV) sobre la inhibición de la expresión de citoquina inducida por IL- β en células epiteliales corneales humanas

1. ANTECEDENTES/FUNDAMENTO:

25 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").

2. PROPÓSITO

30 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.

3. DISEÑO EXPERIMENTAL

35 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).

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 X10 ⁵ /pocillo en 0,5 ml de medio) en medio EpiLife	Control (DMSO al 0,1%)	Medios para los ensayos con Luminex; células para ensayo de 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 ng/ml IL-1 β + Dexametasona 10 μ M	
8		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 1 nM	

Grupo*	Día 1	Día 2: las células se trataron con los agentes de ensayo en medio EpiLife básico durante 18 h	Día 3
9		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 10 nM	
10		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 100 nM	
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: Número de Lote: 016K14521 PM Precursor: 392,46 Proporción PM Precursor:Total = 1,0 BOL-303242-X: Número de Lote: 6286 PM Precursor: 462,48 Proporción PM Precursor:Total = 1,0			

4. ANÁLISIS DE DATOS

5 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 Lumindex. 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-Dunnett unidireccional, y $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

10 5. RESULTADOS

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

15 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.

20 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-1-1 y Figuras 1A-1F). Como se ha analizado anteriormente, estas citocinas pueden inducir la producción de TGF- β mediante, por ejemplo, células inmunitarias, lo que conduce a deposición de matriz excesiva y en última instancia una ampolla de filtración que no funciona o funciona escasamente después de GFS. Los datos actuales indican que BOL-303242-X puede ser una alternativa eficaz y mejorada a los GC que se han usado como terapia adjunta farmacológica asociada con GFS.

30 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).

35 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

40 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.

5 Tabla T-1-1

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.

ENSAYO 2: Evaluación del Efecto de BOL-303242-X Tópico, administrado de forma unilateral cuatro veces al día, en la Presión Intraocular de Ratones Blancos de Nueva Zelanda durante 33 Días.

10 INTRODUCCIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de BOL-303242-X tópico en la IOP en ratones Blancos de Nueva Zelanda cuando se administró a los ojos derechos cuatro veces al día durante 33 días. La dosificación se detuvo después de 31 días debido a altas tasas de mortalidad y aporte limitado de artículos de ensayo.

15

Materiales y Métodos

Artículos de Ensayo

20 Se identificaron tres artículos de ensayo como sigue:

10 mg/g de Suspensión Oftálmica de BOL-303242-X (compuesto que tiene la Fórmula IV) (Lote N° 2676-MLC-270)

25 5 mg/g de Suspensión Oftálmica de BOL-303242-X (Lote N° 2676-MLC-270)

1 mg/g de Suspensión Oftálmica de BOL-303242-X (Lote N° 2676-MLC-270)

30 También se proporcionó un control negativo (solución salada equilibrada (BSS), B. Braun Medical Inc., Lote N° J6N011, exp. 10/08), y un control positivo (suspensión oftálmica de dexametasona al 0,1% (Maxidex®, Alcon Laboratories, Inc., Lote N° 114619F, exp. 01/09). Las formulaciones se proporcionaron en forma lista para usar y se

almacenaron a temperatura ambiente. Las suspensiones se agitaron antes de las administraciones de dosis para resuspenderlas.

Sistema de Ensayo

5

Animales

Se obtuvieron setenta y cinco ratones Blancos de Nueva Zelanda hembras de The Rabbit Source (Ramona, CA). Los animales fueron de 6-8 semanas de edad en el momento del inicio del entrenamiento del IOP, y pesaron 1,38-2,05 kg en el momento de la selección aleatoria. El protocolo especificaba que los animales pesarían al menos 1,5-2,5 kg; esta desviación no tuvo efecto sobre el resultado del estudio. Los animales se identificaron por etiquetas auriculares y tarjetas de las jaulas.

10

Cría de animales

15

Tras su llegada, los animales se examinaron para asegurar que estaban sanos y se pusieron en cuarentena durante 10 días antes de su colocación en el estudio. Al final del periodo de cuarentena, los animales se examinaron de nuevo con respecto a parámetros de salud generales y con respecto a cualquier anomalía oftálmica anatómica. Se realizó cuarentena de acuerdo con el procedimiento operativo interno.

20

Los animales se alojaron en jaulas de acero inoxidable, individuales, colgantes. Se realizó alojamiento e higiene de acuerdo con el procedimiento operativo interno.

25

Se proporcionó a los animales Dieta de Conejo de Alta Fibra Global Certificado Teklad. La certificación de la dieta y su análisis se proporcionaron por el proveedor, Harlan Teklad. No se realizaron análisis fuera de los proporcionados por el fabricante. Se proporcionó a los animales agua del grifo a voluntad. No se supo que existieran contaminantes en el agua y no se realizaron análisis adicionales fuera de los proporcionados por el distrito de agua local y como se especifica en el procedimiento operativo interno.

30

Se supervisaron los parámetros ambientales de acuerdo con el procedimiento operativo interno. La temperatura ambiente del estudio fue de 18,33-22,22 °C con 58-77% de humedad relativa antes de los Exámenes de Tratamiento.

35

Antes de su colocación en el estudio, cada animal se sometió a examen oftálmico pre-tratamiento (lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta). Las observaciones se puntuaron de acuerdo con el sistema de McDonald Shadduck y se registraron usando una hoja de recogida de datos normalizada. Los criterios de aceptación para su colocación en el estudio fueron los siguientes: Puntuaciones de ≤ 1 para congestión e hinchamiento de la conjuntiva; puntuaciones de 0 para todas las otras variables de observación.

40

Condicionamiento de IOP y Pre-Selección

Setenta y cinco conejos se sometieron a dos semanas de entrenamiento de IOP para acondicionarlos para medición de IOP. Se determinó la IOP para ambos ojos de cada animal usando un pneumatonómetro clásico Modelo 30 Medtronic Solan. Se suministró clorhidrato de proparacaína 0,5% (1 gota) a cada ojo antes de la medición de IOP. Se estableció una curva diurna de dos puntos: se registró la IOP el lunes, miércoles y viernes de cada semana, a las 8 a.m. y 12 p.m., con un intervalo de ± 1 hora para cada uno de estos tiempos. Se registró el momento de las mediciones.

45

Al final de las dos de acondicionamiento, se seleccionaron 50 conejos para dosificación tópica basándose en la uniformidad de sus mediciones de IOP en cada punto temporal. Se continuó midiendo las IOP de los conejos seleccionados durante una semana adicional.

50

Selección aleatoria

55

Antes de la dosificación, se pesaron 50 animales y se asignaron aleatoriamente a cinco grupos de tratamiento. Los grupos de tratamiento se describen en la Tabla T-2-1. Los animales se seleccionaron aleatoriamente para grupos de tratamiento de acuerdo con un cuadrado Latino modificado.

Procedimiento de Dosificación Tópica

60

Los Días 1-31, los animales recibieron dosis tópicas diarias del artículo de ensayo apropiado en el ojo derecho. Los animales se dosificaron cuatro veces por día, con las dosis administradas con un intervalo de 2 horas. Las dosis se administraron usando una pipeta de 50 μ l calibrada. Se mantuvieron cerrados los párpados durante 10 segundos inmediatamente después de la dosificación. Se registró el tiempo de cada administración de dosis.

65

El protocolo indicaba que los animales se dosificarían cuatro veces al día durante 33 días. Según la decisión del Patrocinador y Director del Estudio, la dosificación se detuvo después de 31 días debido a altas tasas de mortalidad y aporte limitado de artículos de ensayo. Esta desviación no tuvo efecto adverso en el resultado del estudio.

5 Mortalidad/Morbilidad

Los animales se observaron con respecto a mortalidad/morbilidad dos veces al día. Se sacrificó a los animales que se determinó que estaban moribundos con una inyección intravenosa de solución de eutanasia comercial.

10 Pesos Corporales

Los animales se pesaron en el momento de la selección aleatoria.

Mediciones de IOP

15 Se determinó la IOP para ambos ojos de cada animal los Días 3, 5, 10, 12, 16, 18, 22, 24, 26, 30 y 32. Se evaluó la IOP con un pneumatonómetro clásico Modelo 30 Medtronic Solan. Se suministró clorhidrato de proparacaína al 0,5% (1 gota) a cada ojo antes de la medición de IOP. La IOP se midió el lunes, miércoles y viernes de cada semana. Se estableció una curva diurna de: se registró IOP a las 8 a.m. y 12 p.m. el Día 3 y a las 8 a.m. y 2 p.m. en días
20 posteriores, con un intervalo de ± 1 hora para cada uno de estos tiempos. Se registró el momento de las mediciones.

Observaciones Oftálmicas

25 Se realizaron exámenes oftálmicos (lámpara de hendidura) antes de la primera dosificación los días 5, 12, 22, 26 y 33. Los hallazgos oculares se puntuaron de acuerdo con el sistema de McDonald Shaduk y se registraron usando una hoja de recogida de datos normalizada.

Completación del Estudio

30 Después de la completación de las observaciones oftálmicas finales (Día 33), los animales restantes se devolvieron al vivario.

Análisis Estadístico

35 Se prepararon datos estadísticos descriptivos para datos de IOP de cada grupo de tratamiento (ojos izquierdo y derecho por separado) en cada intervalo de medición. La estadística incluyó el número de observaciones ("N"), media, desviación típica ("DT") y error típico ("ETM"). Se realizaron análisis estadísticos sobre resultados de IOP usando Sistemas de Análisis Estadísticos (SAS Institute, Inc., Cary, NC, V8.0). Los parámetros se evaluaron usando análisis de la varianza/Procedimiento de GLM seguido de ensayo de Intervalo Normalizado de Tukey (Tukey, 1985)
40 para comparaciones post hoc de medias de grupos. El nivel de significación se estableció en una probabilidad de $p < 0,05$ para todos los procedimientos estadísticos. Se compararon las medias de IOP del grupo en cada intervalo con los ojos derecho e izquierdo comparados por separado.

45 Los datos de IOP para los siguientes seis animales se excluyeron de las estadísticas del grupo: Grupo A, N° 3081, 3037, 3068 y 3011; Grupo C, N° 3034; y Grupo E, N° 3084. Los animales del Grupo A excluidos no mostraron respuesta de IOP a dosificación de dexametasona, y los animales del Grupo C y Grupo E excluidos tuvieron datos de IOP alejados.

Declaración de Bienestar Animal

50 Este estudio se realizó para desarrollar un modelo hipertensivo de presión intraocular en conejos Blancos de Nueva Zelanda. Se exploraron alternativas al realizar este estudio; sin embargo, para desarrollar de forma apropiada el modelo, se requirió un sistema de ensayo de cuerpo completo. Este estudio cumplió con todas las políticas de bienestar animal internas y se aprobó por el Comité de Cuidado y Uso Animal Institucional.
55

RESULTADOS

Mortalidad

60 Se presentan los datos de mortalidad en la Tabla T-2-2. Diez conejos murieron o se sacrificaron entre los Días 11 y 33, como sigue: Seis de diez conejos dosificados con dexametasona, uno de diez conejos dosificados con BOL-303242-X 10 mg/g (0,5 mg/dosis), dos de diez conejos dosificados con BOL-303242-X 5 mg/g (0,25 mg/dosis) y uno de diez conejos dosificados con BOL-303242-X 1 mg/g (0,05 mg/dosis). Se observó que siete conejos tuvieron diarrea, con frecuencia descrita como grave y hemorrágica, antes de su muerte o sacrificio. No se observaron
65 señales de mala salud para dos conejos que se encontraron muertos. Se muestra información adicional sobre la mortalidad observada en la siguiente tabla.

Grupo	Nº de Conejo	Tratamiento (4 x Diario)	Día de la Muerte ⁽¹⁾	Notas registradas
A	3011	Dexametasona 0,1% (0,05 mg/dosis)	23	Sacrificado debido a diarrea hemorrágica profusa grave. Se observa que está malnutrido y anoréxico
A	3016	Dexametasona 0,1% (0,05 mg/dosis)	27	Hallado muerto. Sin rigor mortis presente
A	3037	Dexametasona 0,1% (0,05 mg/dosis)	25	Sacrificado debido a diarrea hemorrágica grave. Se ha observado que está deshidratado, letárgico y caquéctico
A	3038	Dexametasona 0,1% (0,05 mg/dosis)	13	Sacrificado debido a diarrea hemorrágica grave.
A	3068	Dexametasona 0,1% (0,05 mg/dosis)	25	Sacrificado debido a diarrea hemorrágica grave. Se ha observado que está deshidratado, letárgico y caquéctico
A	3086	Dexametasona 0,1% (0,05 mg/dosis)	27	Sacrificado. Muy enfermo/mala salud; ojo izquierdo (no tratado) protruyente.
B	3008	BOL-303242-X 10 mg/g (0,5 mg/dosis)	11	Hallado muerto. Se observó el Día 9 que tenía diarrea significativa y una descarga amarillenta en el ojo dosificado.
C	3028	BOL-303242-X 5 mg/g (0,25 mg/dosis)	17	Sacrificado debido a diarrea grave.
C	3074	BOL-303242-X 5 mg/g (0,25 mg/dosis)	33	Sacrificado antes del examen ocular final debido a una infección respiratoria. Diarrea observada el Día 26.
D	3010	BOL-303242-X 1 mg/g (0,05 mg/dosis)	29	Hallado muerto

⁽¹⁾ Día de sacrificio o hallado muerto.

Los conejos restantes sobrevivieron hasta la compleción del estudio (Día 33). Se observó que un conejo superviviente dosificado con BOL-303242-X 10 mg/g (0,5 mg/dosis) tenía diarrea el Día 18 (Grupo B, Nº 3048).

5

Observaciones Oftálmicas

Se presentan observaciones oftálmicas de lámpara de hendidura en la Tabla T-2-3. Se presenta una clave para las puntuaciones de observación oftálmicas en la Tabla T-2-4. Los ojos parecen normales en la mayoría de las observaciones. Se ha visto esporádicamente congestión conjuntiva leve (puntuación = 1), principalmente en ojos derechos tratados, sin asociación uniforme con ensayo o artículo de control. Los únicos otros hallazgos fueron un área pequeña de pigmentación corneal en un ojo izquierdo no tratado (Grupo A, Nº 3086), una cicatriz corneal puntual en un ojo derecho dosificado con BOL-303242-X 10 mg/g (Grupo B, Nº 3083), y una hemorragia subconjuntival en un ojo derecho dosificado con BOL-303242-X 1 mg/g (Grupo D, Nº 3043). Las lesiones corneales observadas pueden relacionarse con el procedimiento de pneumotonometría.

10

15

Mediciones de Presión Intraocular

Se presenta estadística descriptiva para datos de IOP en la Tabla T-2-5 (ojos izquierdos, a.m.), Tabla T-2-6 (ojos derechos, p.m.), Tabla T-2-7 (ojos izquierdos, p.m.) y Tabla T-2-8 (ojos derechos, p.m.).

20

La IOP media varió a lo largo del estudio para todos los grupos; las variaciones fueron similares para los ojos derecho e izquierdo dentro de cada grupo. Para todos los grupos (incluyendo grupo de dosis de BSS), la IOP media alcanzó un máximo entre los Días 5 y 10 para los ojos tanto derecho como izquierdo, lecturas a.m. y p.m. Los cambios diurnos en IOP de a.m. a p.m. no fueron evidentes durante el estudio, posiblemente debido a alimentación diaria de conejos antes de las mediciones p.m.

25

Para el grupo de dexametasona (Grupo A), la IOP media de los ojos tanto derecho como izquierdo aumentó notablemente después de que comenzara el tratamiento. Este aumento no se vio en las IOP medias en los grupos de BOL-303242-X (Grupos B-D) en cualquier punto del estudio. En varios días, la IOP media en uno o ambos ojos del grupo de dexametasona (Grupo A) fue significativamente mayor ($p < 0,05$) que la IOP media en los ojos correspondientes de otros grupos. Esta diferencia fue más común en a.m. que p.m., y se produjo en más puntos temporales para los ojos izquierdos no tratados que los ojos derechos tratados. La IOP media de ojos derechos

30

dosificados con BSS (Grupo E) fue generalmente menor que la media de ojos derechos dosificados con BOL-303242-X (Grupos B-D) en a.m., pero no en p.m. No se vieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la IOP media entre el grupo de BSS y los grupos de BOL-303242-X.

5 CONCLUSIONES

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de BOL-303242-X tópico en la presión intraocular (IOP) en conejos Blancos de Nueva Zelanda cuando se administró a ojos derechos cuatro veces al día durante 33 días. En conclusión, la instilación tópica unilateral de suspensión de BOL-303242-X (0,05, 0,25 o 0,5 mg/dosis), suspensión de dexametasona (0,05 mg/dosis) o solución salina equilibrada en ojos de conejos cuatro veces al día hasta 31 días se asoció con congestión conjuntiva leve esporádica. La dosificación con dexametasona hasta los 31 días se asoció con una mayor tasa de mortalidad (6 muertes por cada 10 conejos) que la dosificación con de BOL-303242-X hasta 31 días (por nivel de dosis, 1-2 muertes por cada 10 conejos). La dosificación diaria con las suspensiones de BOL-303242-X no aumentó la IOP cuando se comparó con la dosificación diaria con dexametasona.

Tabla T-2-1

Grupo	Nº	Tratamiento (4 x Diario)	Localización de la dosis (Ojo Izquierdo)	Volumen de Dosis	Nivel de Dosis Farmacológica	Compleción del Estudio Programada ⁽¹⁾
A	10	Dexametasona 0,1% (Maxidex®)	Tópica	50 µl	0,05 mg/dosis	Día 33
B	10	BOL-303242-X 10 mg/g	Tópica	50 µl	0,5 mg/dosis	Día 33
C	10	BOL-303242-X 5 mg/g	Tópica	50 µl	0,25 mg/dosis	Día 33
D	10	BOL-303242-X 1 mg/g	Tópica	50 µl	0,05 mg/dosis	Día 33
E	10	Solución Salina Equilibrada	Tópica	50 µl	N/A	Día 33

N/A = No aplicable

(1) La dosificación se realizó diariamente hasta el Día 31. Se realizaron exámenes oftálmicos finales el Día 33.

Tabla T-2-2
Mortalidad

Grupo	Nº	Tratamiento (4 x Diario)	Localización de la dosis (Ojo Derecho)	Volumen de la Dosis	Nivel de Dosis Farmacológica	Compleción del Estudio Programada ⁽¹⁾	Mortalidad ⁽²⁾
A	10	Dexametasona 0,1% (Maxidex®)	Tópica	50 µl	0,05 mg/dosis	Día 33	6/10 ⁽³⁾
B	10	BOL-303242-X 10 mg/g	Tópica	50 µl	0,5 mg/dosis	Día 33	1/10 ⁽⁴⁾
C	10	BOL-303242-X 10 mg/g	Tópica	50 µl	0,25 mg/dosis	Día 33	2/10 ⁽⁵⁾
D	10	BOL-303242-X 10 mg/g	Tópica	50 µl	0,05 mg/dosis	Día 33	1/10 ⁽⁶⁾
E	10	Solución Salina Equilibrada	Tópica	50 µl	N/A	Día 33	0/10

N/A = No aplicable

(1) Se realizó dosificación diariamente hasta el Día 31. Se realizaron exámenes oftálmicos finales el Día 33.

(2) La mortalidad se expresa como el número de animales hallados muertos o sacrificados antes de la compleción del estudio/número de animales en el grupo.

(3) Se encontró muerto un conejo del Grupo A el Día 27. Se sacrificaron cinco del Grupo A entre los Días 13 y 27 debido a diarrea grave.

(4) Se encontró muerto un conejo del Grupo B el Día 11; se observó que tenía diarrea el Día 10.

(5) Se sacrificó un conejo del Grupo C el Día 17 debido a diarrea grave. El otro se sacrificó el Día 33 antes de las exámenes oftálmicos finales debido a una infección respiratoria.

(6) Se encontró muerto un conejo del Grupo D el Día 29.

Tabla T-2-3
Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)

Grupo	Nº Animal	Tratamiento (4 x Diario)	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
A	3016	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5, 12, 22, 26 5 12, 22, 26	AN Congestión Conjuntiva AN	N/A 1 N/A
A	3081	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5, 12, 22, 26, 33 22 5, 12, 26, 33	AN Congestión Conjuntiva	N/A 1 N/A
A	3086	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	26 5, 12, 22 5, 12, 22, 26	Córnea AN AN	1 ⁽²⁾ N/A N/A
A	3037	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5,12, 22 5, 12, 22	AN AN	N/A N/A
A	3006	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5, 12, 22, 26, 33 5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A N/A
A	3068	No tratada Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5,12, 22 5, 12, 22	AN AN	N/A N/A
A	3033	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5,12, 22, 26, 33 5, 12, 22, 26, 33	AN AN	N/A N/A
A	3029	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5,12, 22, 26, 33 5, 12, 22, 26, 33	AN AN	N/A N/A
A	3011	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5,12, 22 5, 12, 22	AN AN	N/A N/A
A	3038	No tratado Dexametasona 0,1%	Izquierdo Derecho	5, 12 5,12	AN AN	N/A N/A
Grupo	Nº Animal	Tratamiento Tópico	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
B	3083	No tratado BOL-303242-X 10 mg/g	Izquierdo Derecho	5, 12, 22, 26, 33 5 5 12, 22, 26, 33	AN Córnea Área superficial de Implicación de la córnea AN	N/A 1 ⁽²⁾ 1 N/A
B	3008	No tratado BOL-303242-X 10 mg/g	Izquierdo Derecho	5 5	AN AN	N/A N/A
B	3017	No tratado BOL-303242-X 10 mg/g	Izquierdo Derecho	5, 12, 22, 26, 33 5, 12, 22, 26, 33	AN Congestión Conjuntiva AN	N/A 1 N/A
B	3048	No tratado BOL-303242-X 10 mg/g	Izquierdo Derecho	5,12, 22, 26, 33 5, 12, 22, 26, 33	AN AN	N/A N/A
B	3003	No tratado BOL-303242-X 10 mg/g	Izquierdo Derecho	5, 12, 22, 26, 33 12 5, 12, 22, 26	AN Congestión Conjuntiva AN	N/A 1 N/A
B	3042	No tratado BOL-303242-X 10 mg/g	Izquierdo Derecho	5,12, 22, 26, 33 26 5, 12, 22, 33	AN Congestión Conjuntiva AN	N/A 1 N/A
B	3023	No tratado BOL-303242-X 10 mg/g	Izquierdo Derecho	5,12, 22, 26, 33 5, 12, 22, 26, 33	AN AN	N/A N/A

ES 2 424 008 T3

Grupo	Nº Animal	Tratamiento Tópico	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
B	3004	No tratado	Izquierdo	5,12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 10 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
B	3049	No tratado	Izquierdo	5,12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 10 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
B	3026	No tratado	Izquierdo	5,12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 10 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3028	No tratado	Izquierdo	5, 12	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	5,12	AN	N/A
C	3064	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	5 12, 22, 26, 33	Congestión conjuntiva AN	1 N/A
C	3031	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	22 5, 12, 26, 33	Congestión conjuntiva AN	1 N/A
C	3032	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3041	No tratada	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3034	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3035	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	22, 26 5, 12, 33	Congestión conjuntiva AN	1 N/A
C	3046	No tratada	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3058	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3074	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26	AN	N/A
		BOL-303242-X 5 mg/g	Derecho	26 5, 12, 22	Congestión conjuntiva AN	1 N/A

Tabla T-2-3 (continuación)
Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)

Grupo	Nº Animal	Tratamiento Tópico	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
D	3010	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26	AN	N/A
D	3039	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3043	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN ⁽²⁾	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3044	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3027	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3072	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A

ES 2 424 008 T3

Grupo	Nº Animal	Tratamiento Tópico	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3040	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	22 5, 12, 26, 33	Congestión conjuntiva AN	1 N/A
D	3020	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3063	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3077	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		BOL-303242-X 1 mg/g	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A

Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)

Grupo	Nº Animal	Tratamiento Tópico	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
E	3002	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
E	3084	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
E	3057	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	12, 22, 26 5, 33	Congestión Conjuntiva AN	1 N/A
E	3087	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
E	3018	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	26 5, 12, 22, 33	Congestión Conjuntiva AN	1 N/A
E	3090	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
E	3047	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
E	3070	No tratado	Izquierdo	26 5, 12, 22, 33	Congestión Conjuntiva AN	1 N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
E	3019	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
E	3007	No tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Solución Salina Equilibrada	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A

AN: Apariencia normal. N/A = No aplicable. Véase Tabla T-2-4 para la clave de las puntuaciones de observación oftálmica.

(1) Se realizaron observaciones antes de la primera dosis del día.

(2) Día 12: Hemorragia subconjuntival observada.

Tabla T-2-4

Clave para el Sistema de Puntuación de Observación Oftálmica⁽¹⁾

CONGESTIÓN CONJUNTIVA

1 = Un color de rubor, rojizo predominantemente confinado a la conjuntiva palpebral con algo de inyección perilimbal pero principalmente confinado a las partes superior e inferior del ojo de las posiciones 4:00 a 7:00 y 11:00 a 1:00.

CÓRNEA

1 = Algo de pérdida de transparencia. Solamente el epitelio y/o la mitad anterior del estroma están implicados. Las estructuras subyacentes son claramente visibles aunque puede ser fácilmente aparente.

AREA SUPERFICIAL DE IMPLICACIÓN DE LA CÓRNEA

1 = 1-25% área de turbidez del estroma

Nota (1): *Dermatotoxicology*, F.N. Mazulli y H.I. Maibach, 1997, "Eye Irritation," T.O. McDonald y J.A. Shaduck (páginas 579-582).

Tabla T-2-5

Estadística Descriptiva para Presión Intraocular en Ojos Izquierdos No Tratados (Lecturas A.M.)

Día	Estadística	Presión Intraocular (kPa)				Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
		Dexametasona 0,1% (Grupo A)	BOL-303242-X 10 mg/g (Grupo B)	BOL-303242-X 5 mg/g (Grupo C)	BOL-303242-X 1 mg/g (Grupo D)	
Pre-Estudio (5/9/07)	MEDIA	3,25	3,17	3,22	3,18	3,11
	ETM	0,09	0,08	0,05	0,05	0,07
	DT	0,28	0,24	0,16	0,17	0,20
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	3,23	3,10	3,17	3,13	3,02
	ETM	0,07	0,05	0,05	0,08	0,05
	DT	0,16	0,16	0,15	0,24	0,17
	N	10	10	9	10	9
5	MEDIA	3,23	3,11	3,25	3,25	3,21
	ETM	0,11	0,08	0,08	0,07	0,05
	DT	0,39	0,25	0,23	0,20	0,17
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	3,58 ^a	3,19 ^a	3,27	3,26	3,38
	ETM	0,07	0,12	0,08	0,05	0,09
	DT	0,16	0,32	0,25	0,16	0,28
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	3,48 ^a	3,17	3,17	2,95 ^a	3,15
	ETM	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09
	DT	0,20	0,27	0,29	0,31	0,27
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	3,33 ^{a,b}	3,05	3,11	2,87 ^a	2,70 ^b
	ETM	0,13	0,09	0,08	0,15	0,08
	DT	0,29	0,28	0,23	0,45	0,25
	N	5	9	9	10	9
Día	Estadística	Presión Intraocular (kPa)				Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
		Dexametasona 0,1% (Grupo A)	BOL-303242-X 10 mg/g (Grupo B)	BOL-303242-X 5 mg/g (Grupo C)	BOL-303242-X 1 mg/g (Grupo D)	
18	MEDIA	3,22 ^a	2,82 ^a	2,91	3,10	2,97
	ETM	0,05	0,07	0,08	0,05	0,08
	DT	0,13	0,21	0,23	0,19	0,25
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	3,33 ^{a,b,c}	2,90 ^a	2,87 ^a	2,98	2,93 ^c
	ETM	0,07	0,08	0,15	0,04	0,07
	DT	0,16	0,24	0,40	0,13	0,21
	N	5	9	8	10	9
24	MEDIA	3,14 ^a	2,69 ^a	2,94	2,98	2,77
	ETM	0,12	0,08	0,08	0,11	0,09
	DT	0,28	0,24	0,23	0,33	0,28
	N	5	9	8	10	9
26	MEDIA	3,15	2,89	2,89	3,05	2,73

ES 2 424 008 T3

	ETM	0,13	0,09	0,15	0,08	0,08
	DT	0,29	0,27	0,40	0,27	0,23
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	3,19	3,02	3,01	3,11	3,02
	ETM	0,13	0,08	0,16	0,11	0,07
	DT	0,23	0,23	0,45	0,32	0,20
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	3,39	3,05	3,07	3,21	2,98
	ETM	0,11	0,07	0,09	0,08	0,07
	DT	0,17	0,21	0,28	0,24	0,20
	N	3	9	8	9	9
Estadística Descriptiva para Presión Intraocular en Ojos Derechos Tratados (Lecturas A.M.)						
Presión Intraocular (mm de Hg)						
Día	Estadística	Dexametasona 0,1% (Grupo A)	BOL- 303242-X 10 mg/g (Grupo B)	BOL- 303242-X 5 mg/g (Grupo C)	BOL- 303242-X 1 mg/g (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
Pre- Estudio (5/9/07)	MEDIA	3,21	3,19	3,30	3,25	3,21
	ETM	0,09	0,07	0,07	0,08	0,07
	DT	0,29	0,23	0,21	0,25	0,21
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	3,23	3,02	3,15	3,06	2,94
	ETM	0,11	0,07	0,05	0,08	0,05
	DT	0,27	0,20	0,17	0,27	0,17
	N	6	10	9	10	9
5	MEDIA	3,29	3,17	3,29	3,29	3,19
	ETM	0,11	0,09	0,09	0,07	0,07
	DT	0,25	0,31	0,28	0,20	0,20
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	3,58	3,26	3,35	3,30	3,36
	ETM	0,04	0,08	0,08	0,07	0,08
	DT	0,09	0,27	0,23	0,19	0,24
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	3,55	3,18	3,33	3,11	3,09
	ETM	0,11	0,15	0,11	0,11	0,07
	DT	0,25	0,45	0,31	0,35	0,21
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	3,43 ^{a,b}	3,11	3,23	2,94 ^a	2,75 ^b
	ETM	0,19	0,09	0,08	0,13	0,12
	DT	0,43	0,28	0,23	0,40	0,37
	N	5	9	9	10	9
18	MEDIA	3,21	2,97	3,18	3,15	2,91
	ETM	0,09	0,11	0,09	0,07	0,11
	DT	0,21	0,31	0,25	0,23	0,32
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	3,38 ^{a,b,c}	2,98 ^a	2,98 ^b	3,09	2,85 ^c
	ETM	0,05	0,08	0,09	0,05	0,08
	DT	0,11	0,25	0,25	0,19	0,24
	N	5	9	9	10	9
24	MEDIA	3,23 ^a	2,82	3,17	2,94	2,81 ^a
	ETM	0,11	0,09	0,08	0,09	0,12
	DT	0,24	0,29	0,23	0,29	0,35
	N	5	9	8	10	9
26	MEDIA	3,07	2,90	2,94	3,07	2,71
	ETM	0,12	0,13	0,17	0,11	0,07
	DT	0,25	0,40	0,49	0,32	0,19
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	3,13	3,02	3,05	3,22	2,94
	ETM	0,13	0,08	0,17	0,11	0,07
	DT	0,24	0,24	0,47	0,32	0,19
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	3,39	3,18	3,11	3,31	3,07
	ETM	0,08	0,05	0,12	0,08	0,07
	DT	0,13	0,16	0,33	0,25	0,19
	N	3	9	8	9	9

NOTA: Las diferencias entre las medias con un mismo superíndice (a, b o c) en la misma fila son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla T-2-7

Estadística Descriptiva para Presión Intraocular en Ojos Izquierdos No Tratados (Lecturas P.M.)

Día	Estadística	Presión Intraocular (mm de Hg)				Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
		Dexametasona 0,1% (Grupo A)	BOL-303242-X 10 mg/g (Grupo B)	BOL-303242-X 5 mg/g (Grupo C)	BOL-303242-X 1 mg/g (Grupo D)	
Pre-Estudio (5/9/07)	MEDIA	3,22	3,18	3,25	3,22	3,22
	ETM	0,07	0,05	0,04	0,07	0,05
	DT	0,20	0,15	0,15	0,23	0,17
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	3,23	3,10	3,18	3,33	3,13
	ETM	0,09	0,05	0,07	0,05	0,05
	DT	0,23	0,16	0,19	0,17	0,16
	N	6	10	9	10	9
5	MEDIA	3,40	3,35	3,30	3,29	3,34
	ETM	0,08	0,08	0,09	0,05	0,05
	DT	0,19	0,27	0,27	0,17	0,16
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	26,6	3,13	3,27	3,31	3,31
	ETM	0,08	0,20	0,05	0,07	0,05
	DT	0,19	0,65	0,15	0,21	0,17
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	3,03	3,21	3,10	3,15	3,25
	ETM	0,12	0,12	0,07	0,05	0,09
	DT	0,29	0,37	0,20	0,19	0,27
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	3,01	2,85	2,71	2,91	2,83
	ETM	0,08	0,05	0,08	0,05	0,07
	DT	0,19	0,16	0,24	0,17	0,20
	N	5	9	9	10	9
18	MEDIA	3,14	2,94	2,91	3,02	2,93
	ETM	0,09	0,08	0,11	0,05	0,07
	DT	0,21	0,25	0,29	0,17	0,20
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	3,14	3,01	2,94	2,94	2,81
	ETM	0,05	0,07	0,11	0,09	0,11
	DT	0,13	0,20	0,29	0,28	0,32
	N	5	9	8	10	9
24	MEDIA	3,36 ^{a,b}	3,03	2,95 ^a	3,05	2,94 ^b
	ETM	0,09	0,11	0,11	0,07	0,05
	DT	0,20	0,31	0,32	0,21	0,16
	N	5	9	8	10	9
26	MEDIA	2,91	2,85	2,97	2,94	2,78
	ETM	0,16	0,12	0,15	0,13	0,09
	DT	0,36	0,35	0,43	0,43	0,27
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	3,10	2,89	2,78	2,83	3,05
	ETM	0,15	0,11	0,15	0,05	0,09
	DT	0,25	0,32	0,40	0,15	0,27
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	3,35	3,01	2,86	2,91	2,95
	ETM	0,04	0,16	0,17	0,04	0,08
	DT	0,08	0,47	0,47	0,13	0,23
	N	3	9	8	9	9

NOTA: Las diferencias entre las medias con un mismo superíndice (a o b) en la misma fila son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla T-2-8

Estadística Descriptiva para Presión Intraocular en Ojos Derechos Tratados (Lecturas P.M.)						
Día	Estadística	Presión Intraocular (mm de Hg)				Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
		Dexametasona 0,1% (Grupo A)	BOL-303242-X 10 mg/g (Grupo B)	BOL-303242-X 5 mg/g (Grupo C)	BOL-303242-X 1 mg/g (Grupo D)	
Pre-Estudio (5/9/07)	MEDIA	3,11	3,19	3,26	3,22	3,22
	ETM	0,08	0,05	0,04	0,07	0,07
	DT	0,24	0,16	0,12	0,23	0,21
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	3,21	3,07	3,14	3,29	3,09
	ETM	0,08	0,04	0,07	0,05	0,08
	DT	0,19	0,11	0,21	0,16	0,23
	N	6	10	9	10	9
5	MEDIA	3,50	3,42	3,30	3,39	3,40
	ETM	0,07	0,07	0,08	0,07	0,08
	DT	0,16	0,23	0,25	0,21	0,24
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	3,56	3,23	3,40	3,36	3,31
	ETM	0,05	0,20	0,07	0,08	0,08
	DT	0,13	0,61	0,21	0,27	0,23
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	3,11	3,17	3,11	3,19	3,36
	ETM	0,07	0,11	0,08	0,07	0,07
	DT	0,17	0,33	0,23	0,20	0,19
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	2,86	2,87	2,85	2,93	2,83
	ETM	0,12	0,08	0,09	0,07	0,05
	DT	0,28	0,25	0,28	0,21	0,15
	N	5	9	9	10	9
18	MEDIA	3,14	2,99	2,87	3,07	2,91
	ETM	0,11	0,12	0,12	0,04	0,07
	DT	0,24	0,35	0,35	0,12	0,20
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	3,07	3,07	3,03	2,99	2,82
	ETM	0,19	0,07	0,15	0,05	0,11
	DT	0,43	0,21	0,40	0,19	0,31
	N	5	9	8	10	9
24	MEDIA	3,38	3,03	3,11	3,14	3,03
	ETM	0,04	0,11	0,12	0,08	0,08
	DT	0,09	0,33	0,33	0,27	0,24
	N	5	9	8	10	9
26	MEDIA	2,82	2,78	2,95	3,01	2,77
	ETM	0,15	0,12	0,17	0,09	0,07
	DT	0,35	0,35	0,51	0,28	0,20
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	2,97	2,98	2,98	2,90	3,13
	ETM	0,15	0,15	0,13	0,04	0,07
	DT	0,25	0,44	0,36	0,13	0,20
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	3,22	3,10	3,02	3,05	2,99
	ETM	0,19	0,15	0,16	0,07	0,08
	DT	0,32	0,45	0,45	0,20	0,24
	N	3	9	8	9	9

ENSAYO 3: Efecto de BOL-303242-X en la Inhibición de Niveles Celulares Estimulados por TGF- β de Colágeno de Tipo I, Actina de Músculo Liso α y Transglutaminasa Tisular en Fibroblastos de Tenon Humanos.

5 Propósito: Este estudio se realizó para determinar el efecto de BOL-303242-X en proteínas (colágeno de tipo I, actina de músculo liso α (" α -SMA"), y transglutaminasa tisular) que se producen por fibroblastos de Tenon humanos y que se cree que están implicados en la cicatrización durante la curación de heridas posquirúrgica.

10 Métodos: Se sembraron fibroblastos de Tenon Humanos en placas de 60 mm en FBS MEM al 10% (suero bovino fetal/medio esencial mínimo de Eagle) y se cultivaron hasta aproximadamente el 90% de confluencia. Después de

5 privar de alimento a las células en FBS MEM al 0,5% durante aproximadamente 72 horas, el medio se cambió a FBS MEM al 0,5% nuevo. Las células se trataron después con BOL-303242-X 0,1, 1,3, 5 o 10 μ M después de lo cual se añadió TGF- β (5 ng/ml). Las células se recogieron 1, 3 o 5 días después. Se lavaron dos veces con PBS 1X con frío y se pasaron con raspado a un tampón de muestra SDS 1 x. Los lisados se ensayaron con respecto al contenido proteico usando el kit de ensayo de proteínas DC de Bio-Rad. Se separaron por electroforesis cantidades iguales de proteína de cada muestra en un gel de SDS Tris-glicina al 7,5%. Las proteínas se transfirieron a una membrana de PVDF, se bloquearon y se exploraron con uno o más de los siguientes anticuerpos: Clon 1A4 monoclonal de ratón anti-actina de músculo liso α : (Sigma Aldrich N° A2547), anti-GADPH humano monoclonal de ratón (6C5) (Santa Cruz Biotechnology, Inc., N° sc-32233), anti-colágeno α 1 humano de Tipo I de cabra (L-19) (Santa Cruz Biotechnology, Inc., N° sc-8783), o Ab-3 anti-transglutaminasa II monoclonal de ratón (ClonesCUB7402+TG100) (NeoMarkers, N° MS-300-P). La densidad de cada banda se midió de forma densitométrica y se calculó la relación con GADPH.

15 Resultados y Análisis: Se descubrió que los niveles proteicos de colágeno de tipo I (Fig. 4), actina de músculo liso α (Fig. 5) y transglutaminasa tisular (Fig. 6) aumentaban durante el periodo de cinco días después de la adición de TGF- β en comparación con células incubadas sin TGF- β . Se observó un efecto inhibitorio que parecía relacionado con la dosis cuando se compararon los niveles de proteína el día 5 de células tratadas con TGF- β con niveles de células tratadas con TGF- β incubadas con concentraciones crecientes de BOL-303242-X (Fig. 4-6). La deposición de colágeno es central para la curación de heridas y remodelación tisular. También se sabe que α -SMA induce la

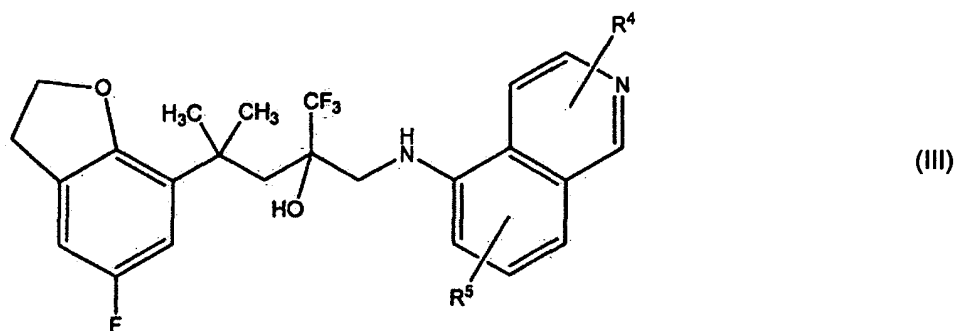
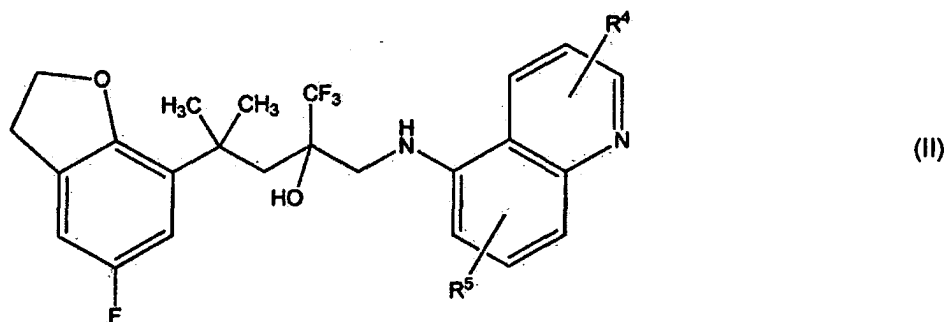
20 contracción de gel de colágeno, y de este modo participa activamente en la remodelación de matriz extracelular. Además, la transglutaminasa ayuda a la reticulación irreversible de proteínas de la matriz extracelular, tales como fibronectina y fibrina, lo que conduce a aumento de la resistencia al flujo externo del humor acuoso. Por lo tanto, la reducción de los niveles de colágeno, α -SMA y transglutaminasa puede tener un efecto positivo en el funcionamiento a largo plazo de la ampolla de filtración.

25 Conclusión: Se descubrió que BOL-303242-X inhibía los aumentos inducidos por TGF- β de los niveles celulares de colágeno tipo I, α -SMA y transglutaminasa tisular. Por lo tanto, la administración de BOL-303242-X o un DIGRA a un paciente puede tener un efecto positivo en la conservación del funcionamiento a largo plazo de la ampolla de filtración después de GFS.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agonista de receptores de glucocorticoides disociados ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para reducir un riesgo de desarrollo de una ampolla de filtración no funcional, poco funcional o defectuosa creada en cirugía de filtración de glaucoma en un sujeto, donde el DIGRA comprende un compuesto que tiene Fórmula II o III.



10

- donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_{10} , grupos alquilo lineales o ramificados C_1-C_{10} no sustituidos, grupos alquilo lineales o ramificados C_1-C_{10} sustituidos, grupos alquilo cíclicos C_3-C_{10} no sustituidos y grupos alquilo cíclicos C_3-C_{10} sustituidos; y donde dicha composición comprende además un antagonista para al menos una isoforma de TGF- β , donde dicho antagonista se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos de TGF- β , SB-431542, AP 12009, prolactina, sTGFRI y sTGFRII.

15

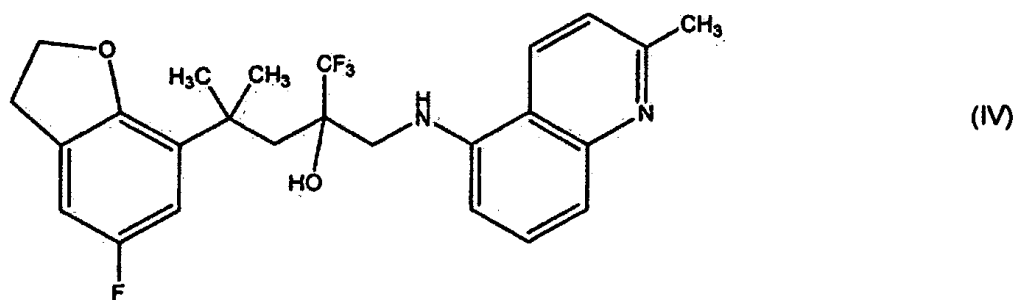
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición comprende además un AINE.

20

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho glaucoma se selecciona del grupo que consiste en glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de ángulo cerrado primario, glaucoma de ángulo abierto secundario, glaucoma de ángulo cerrado secundario, glaucoma pigmentario, glaucoma neovascular, glaucoma pseudofáquico, glaucoma maligno, glaucoma uveítico, glaucoma debido a sinequia anterior periférica y combinaciones de los mismos.

25

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho DIGRA tiene Fórmula IV.

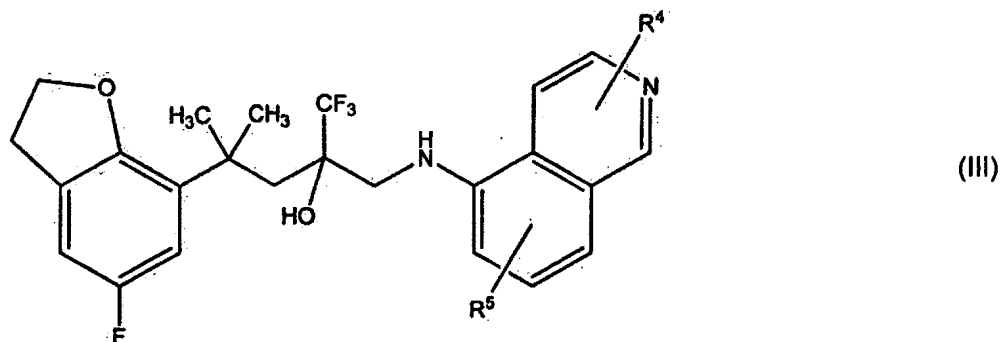
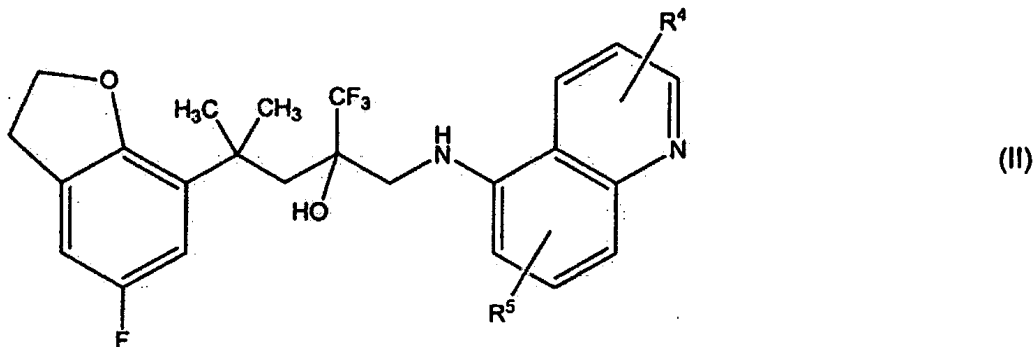


30

5. Un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un medicamento para el tratamiento adjunto farmacológico asociado con cirugía de filtración de glaucoma en un sujeto, donde dicho DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster

farmacéuticamente aceptable del mismo tiene la propiedad de reducir o suprimir la producción de un TGF- β y donde dicho tratamiento adjunto farmacológico da como resultado un funcionamiento continuado de una ampolla de filtración creada en dicho sujeto en dicha cirugía de filtración de glaucoma y donde el DIGRA comprende un compuesto que tiene Fórmula II o III.

5

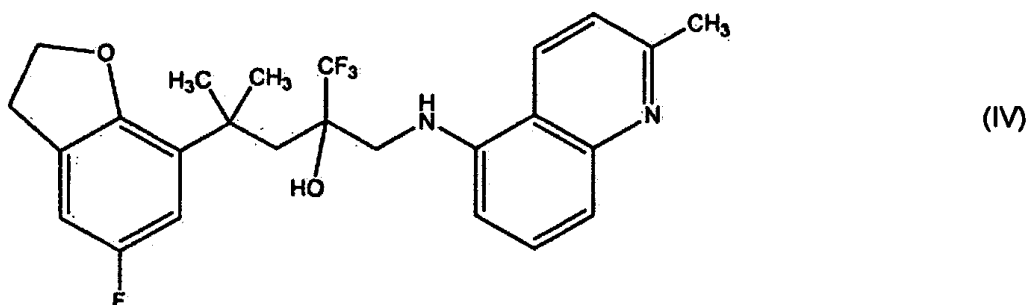


10 donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C_1 - C_{10} , grupos alquilo lineales o ramificados C_1 - C_{10} no sustituidos, grupos alquilo lineales o ramificados C_1 - C_{10} sustituidos, grupos alquilo cíclicos C_3 - C_{10} no sustituidos y grupos alquilo cíclicos C_3 - C_{10} sustituidos.

6. El DIGRA para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicha producción de dicho TGF- β se estimula por una quimiocina o citocina seleccionada del grupo que consiste en IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-9, IL-11, IL-13, IL-17, TNF- α , TGF- α , MCP-1, GM-CSF, PDGF, β -FGF, CTGF, y combinaciones de los mismos.

15

7. El DIGRA para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el DIGRA tiene fórmula IV.



20

8. El DIGRA para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el medicamento comprende además un antagonista para TGF- β .

25

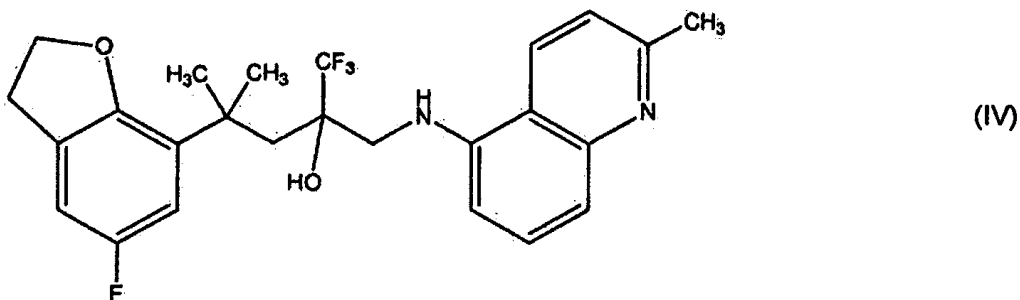
9. El DIGRA para uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el medicamento comprende además un AINE.

10. El DIGRA para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el medicamento comprende además una cantidad eficaz de otro agente terapéutico o profiláctico que es capaz de tratar, reducir o prevenir (a) un aumento de la presión intraocular, (b) pérdida de células del ganglio retinal, o (c) ambos; donde dicho otro agente terapéutico o profiláctico se selecciona del grupo que consiste en salicilato de fisostigmina, nitrato de pilocarpina, inhibidores de anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina, antagonistas β -adrenérgicos, agentes colinérgicos muscarínicos e

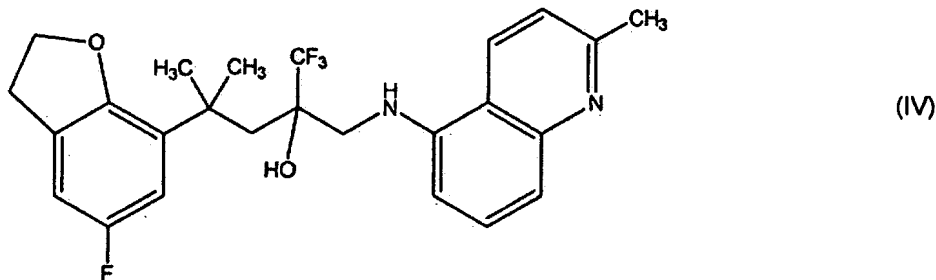
30

inhibidores de acetilcolinesterasa.

11. Un DIGRA o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento adjunto farmacológico asociado con cirugía de filtración de glaucoma en un sujeto, donde dicho tratamiento proporciona una ampolla de filtración que actúa de forma continuada en dicho sujeto después de dicha cirugía de filtración, y donde dicho DIGRA tiene Fórmula IVA.



- 10 12. Un DIGRA o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un medicamento para controlar o prevenir la progresión de glaucoma en un sujeto, donde dicho DIGRA tiene Fórmula IV.

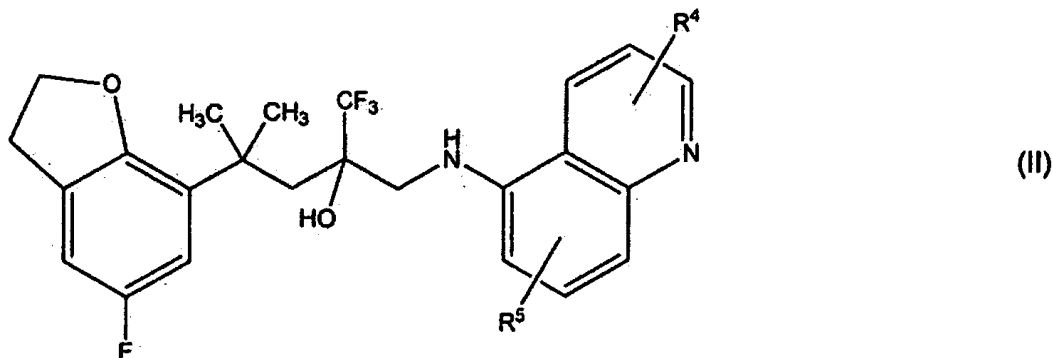


- 15 y donde dicho medicamento se administra en un ojo de dicho sujeto, habiéndose sometido dicho ojo a una cirugía de filtración de glaucoma, y donde dicho control o prevención de dicha progresión resulta de una ampolla de filtración que funciona de forma continuada.

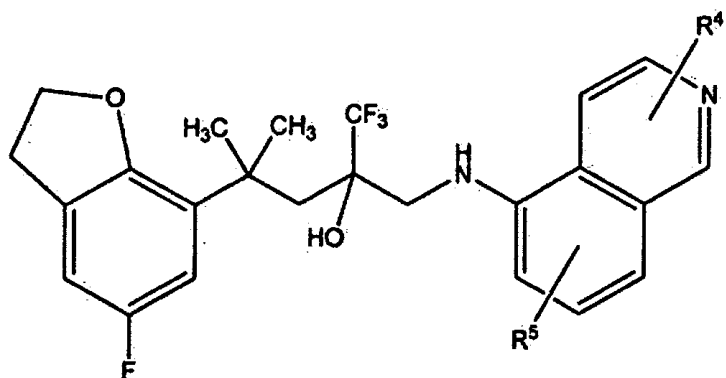
13. Un método para preparar una composición, comprendiendo el método:

- 20 (a) proporcionar un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (b) proporcionar un antagonista para TGF-β; y

- 25 combinar: (i) dicho DIGRA, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) dicho antagonista para TGF-β; y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir dicha composición, donde el DIGRA comprende un compuesto que tiene Fórmula II o III.



30



(III)

- donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₁₀, grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ no sustituidos, grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ sustituidos, grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ no sustituidos y grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ sustituidos.

FIG. 1A

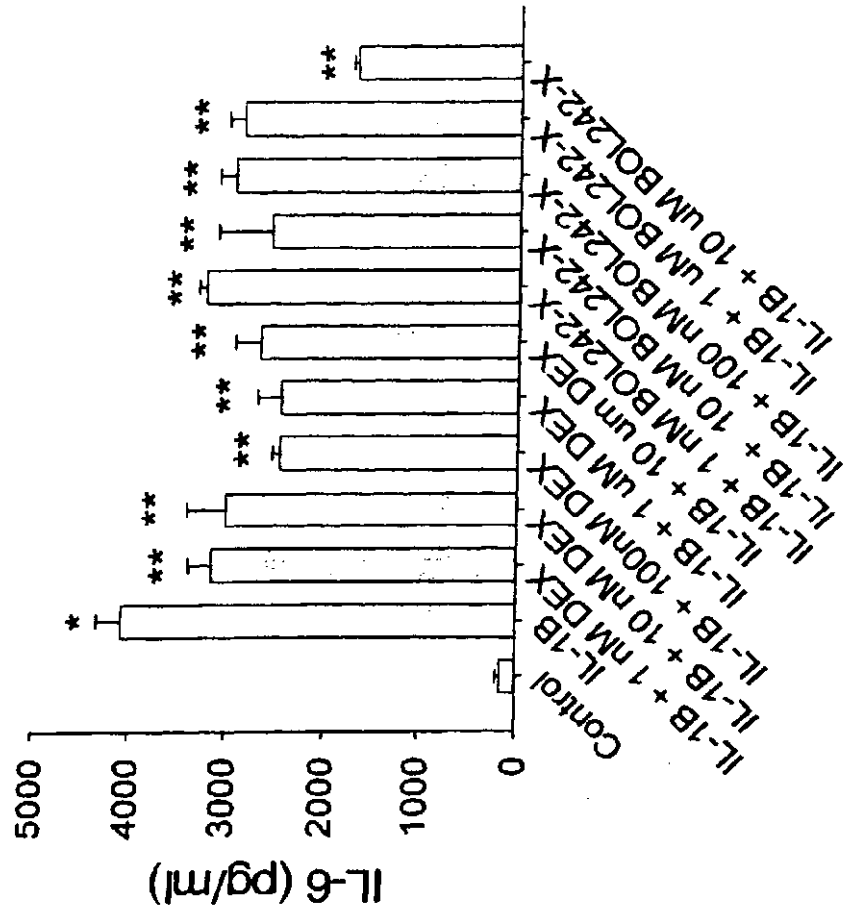


FIG. 1B

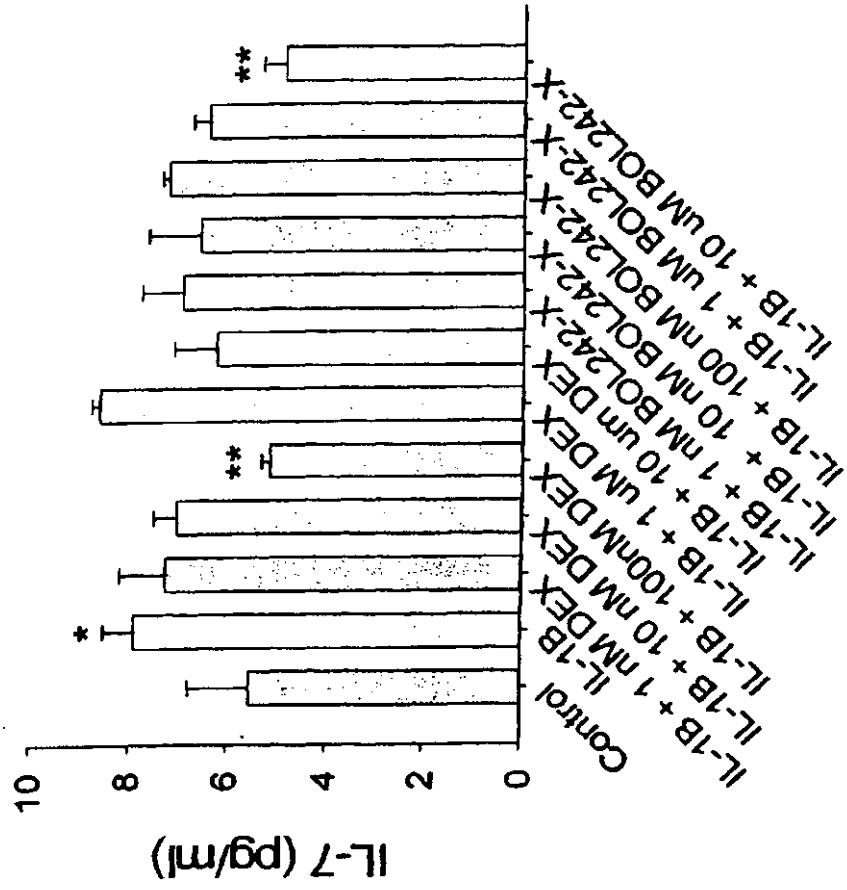


FIG. 1C

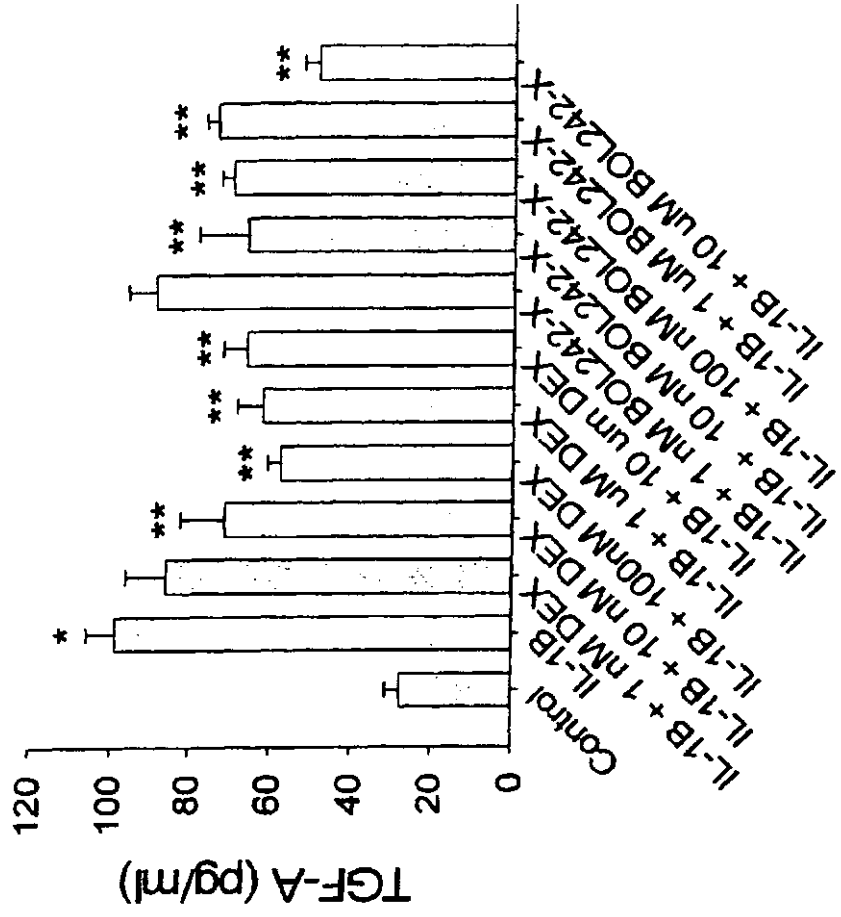


FIG. 1D

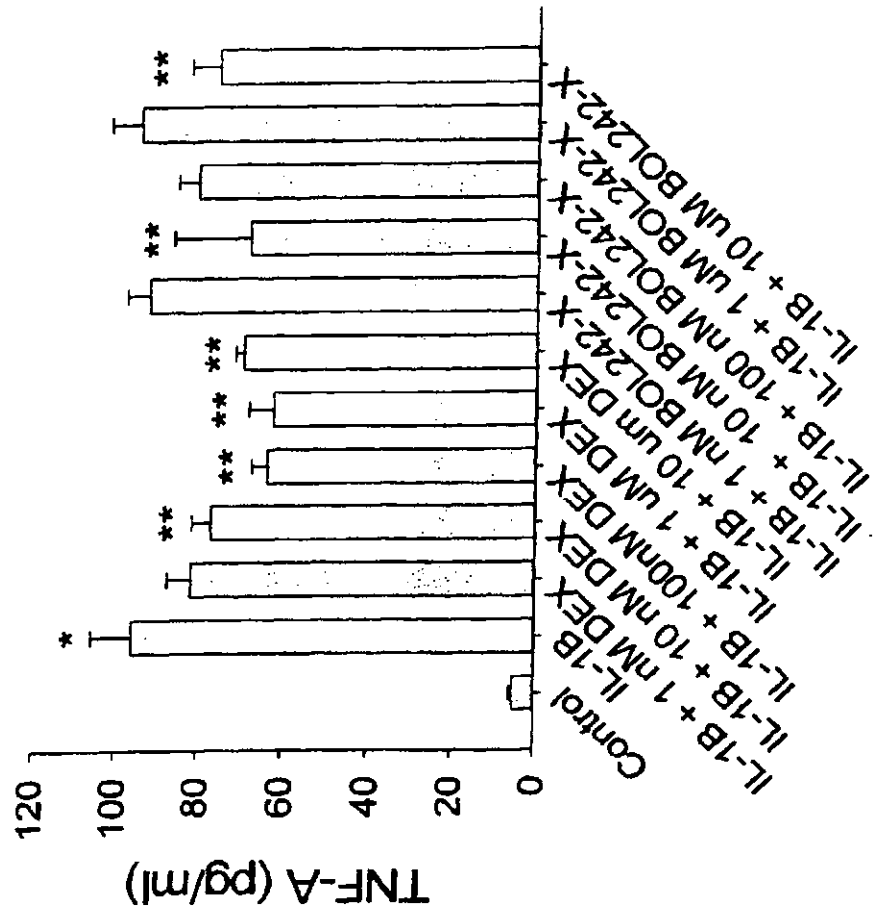


FIG. 1E

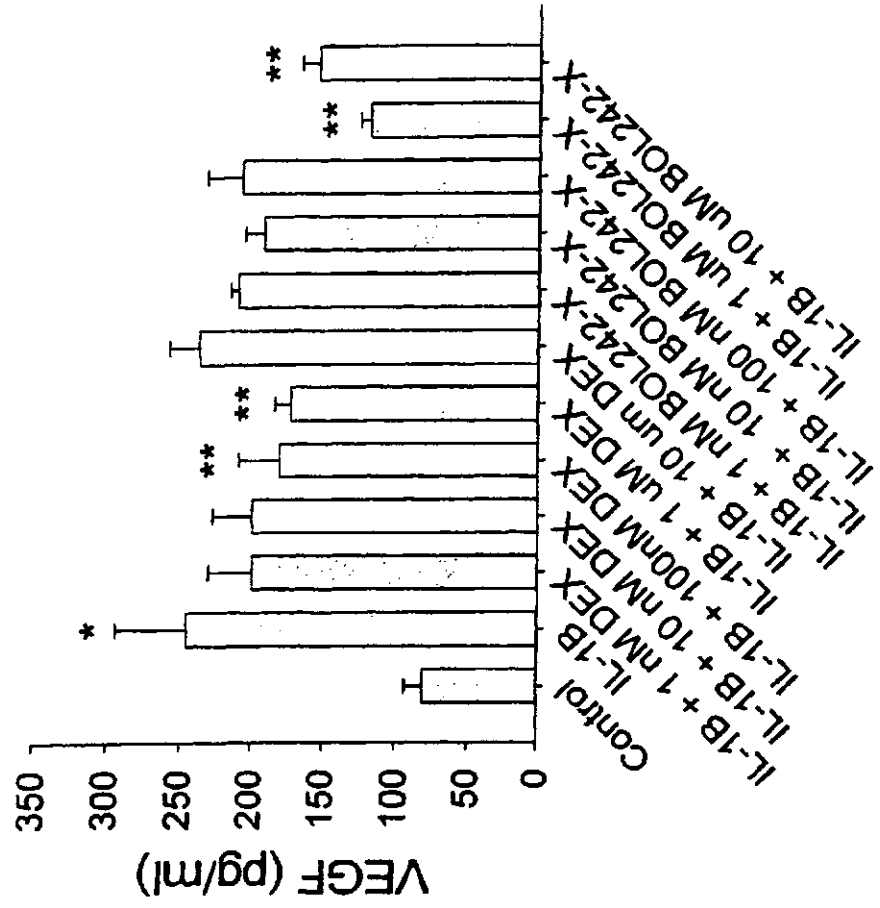


FIG. 1F

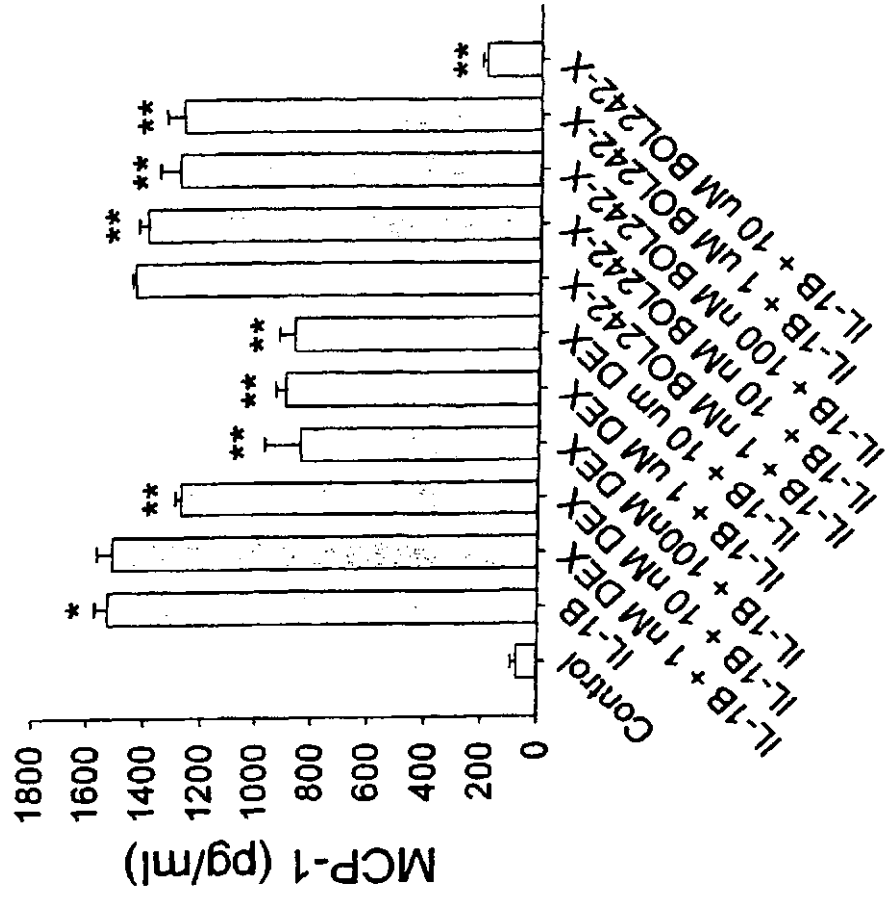


FIG. 2

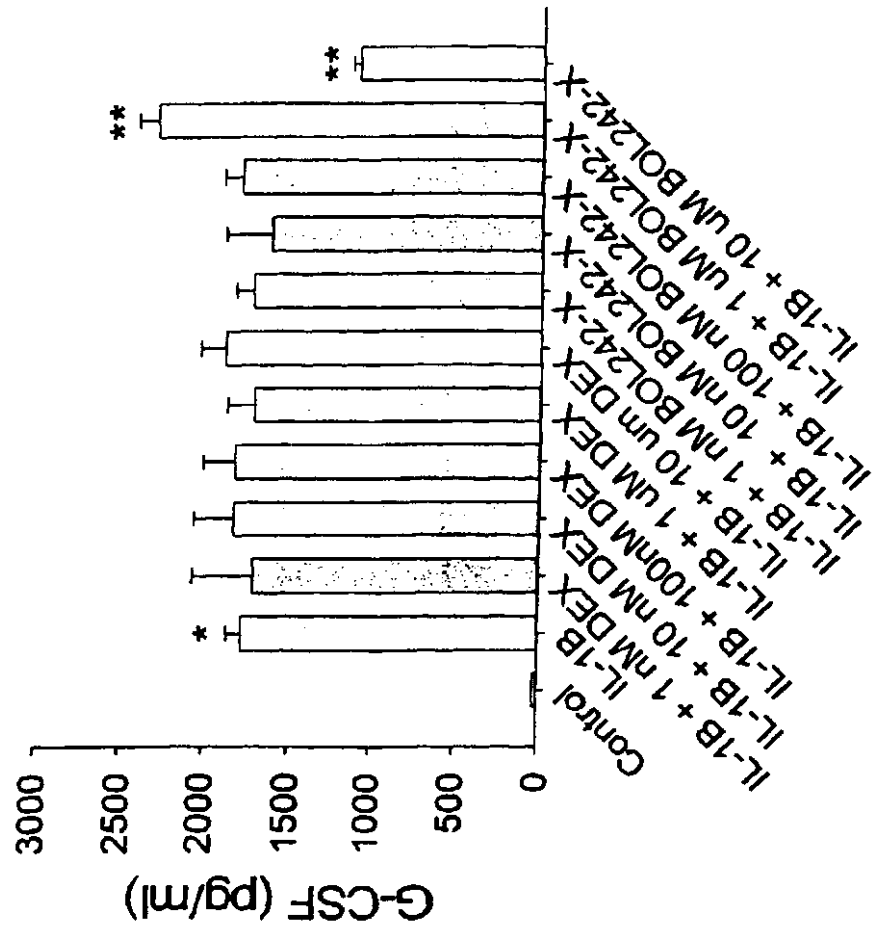


FIG. 3A

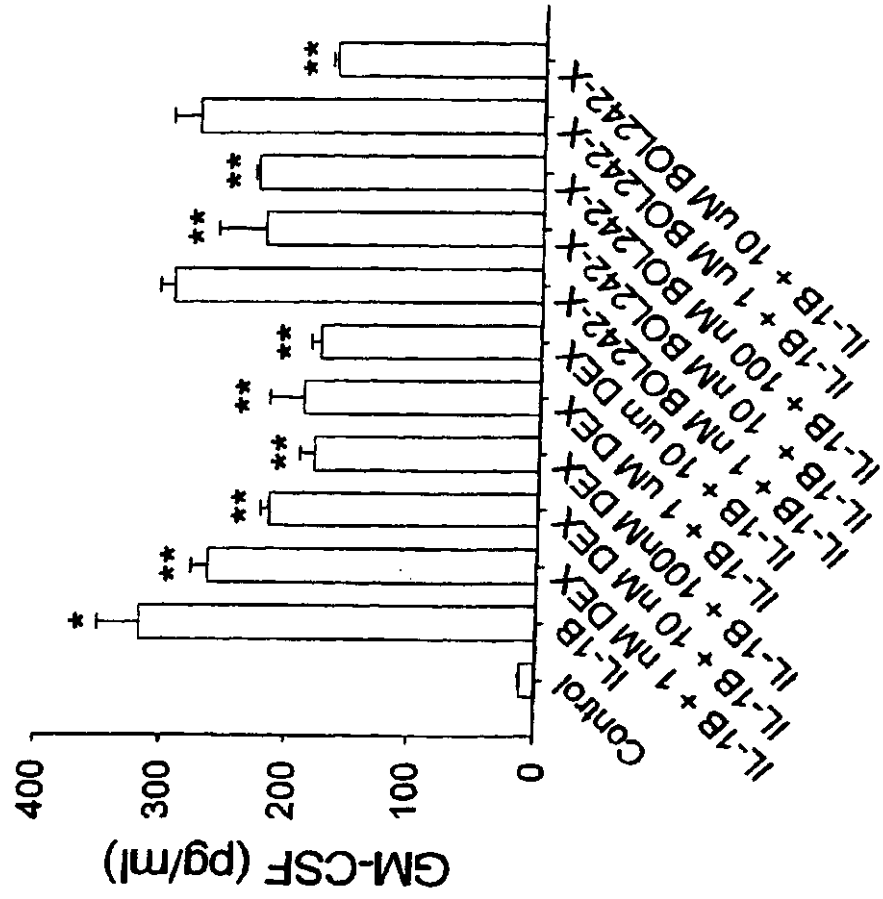


FIG. 3B

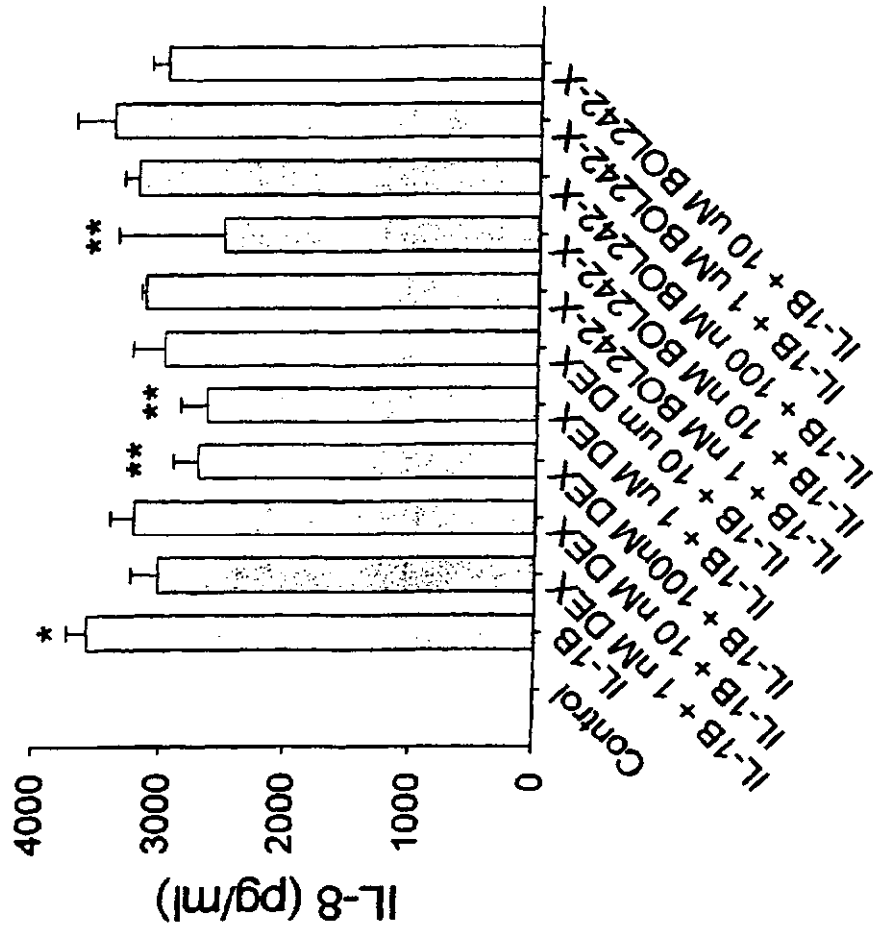


FIG. 3C

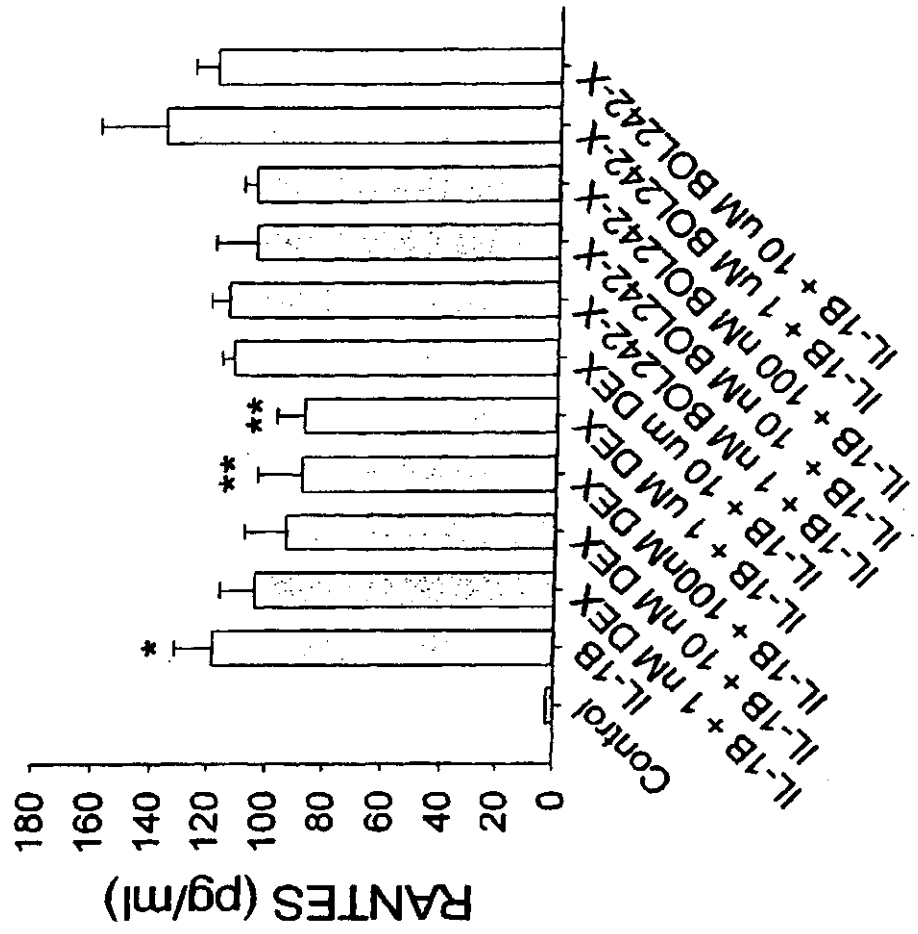


FIG. 4

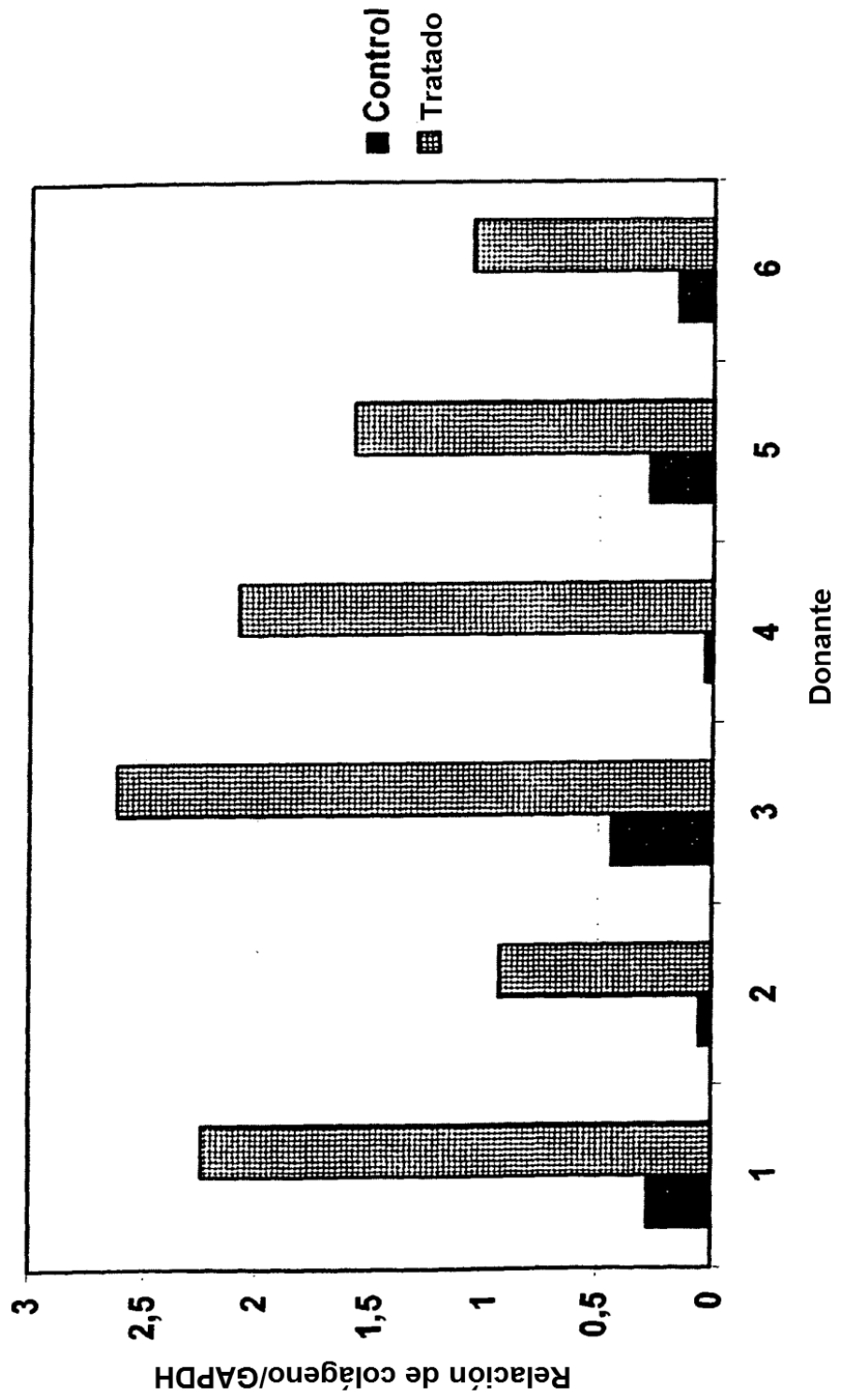


FIG. 5

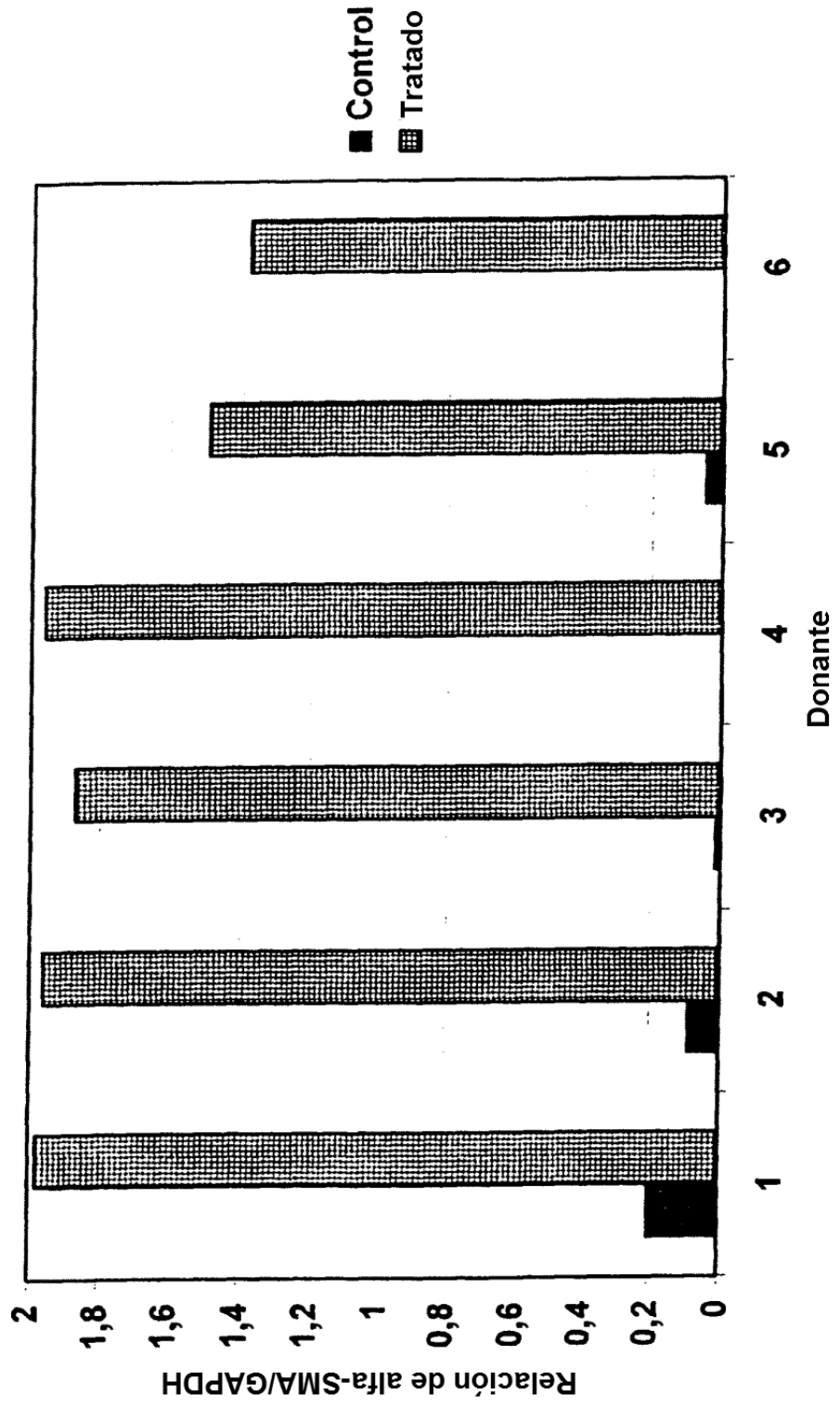


FIG. 6

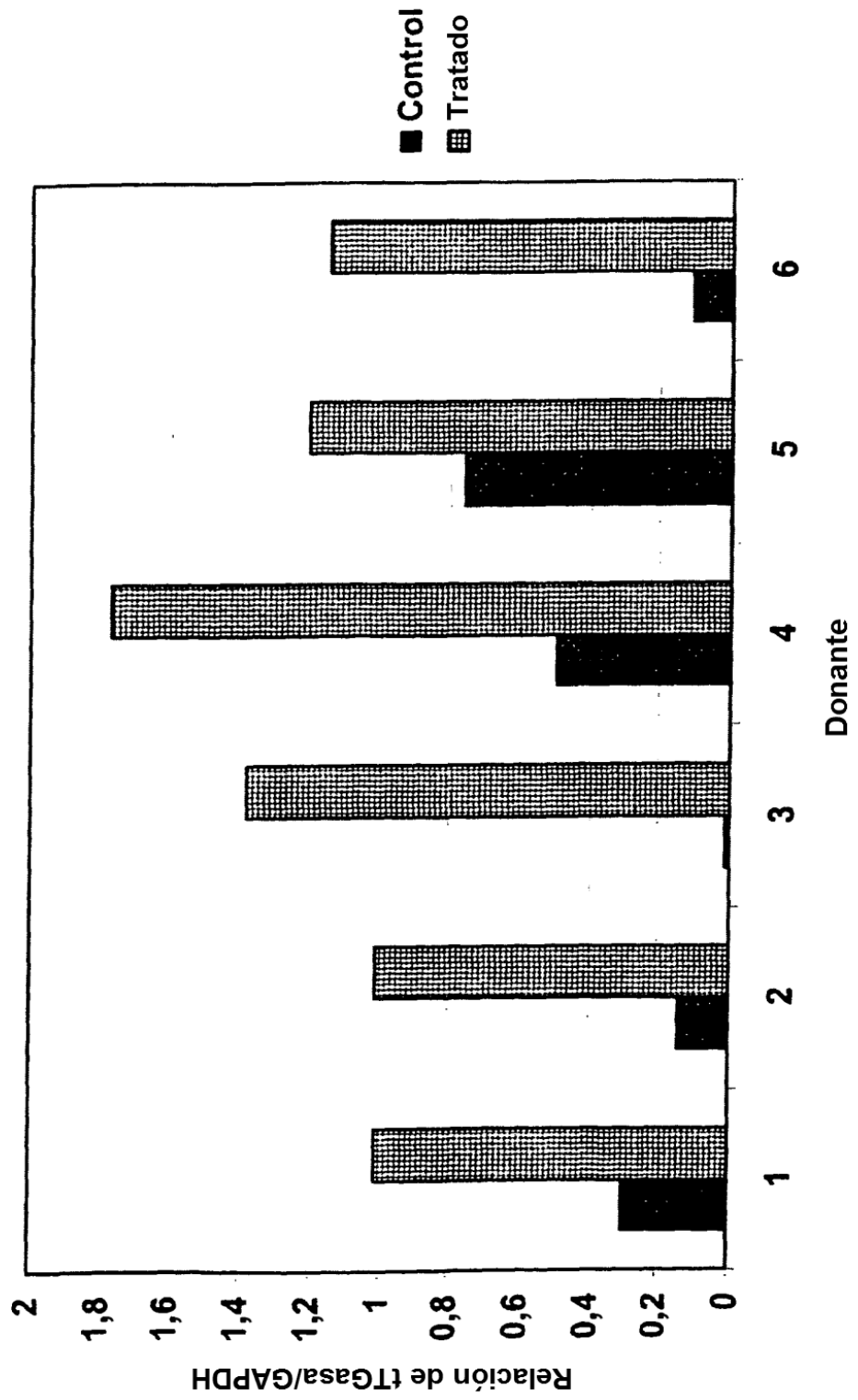


FIG. 7

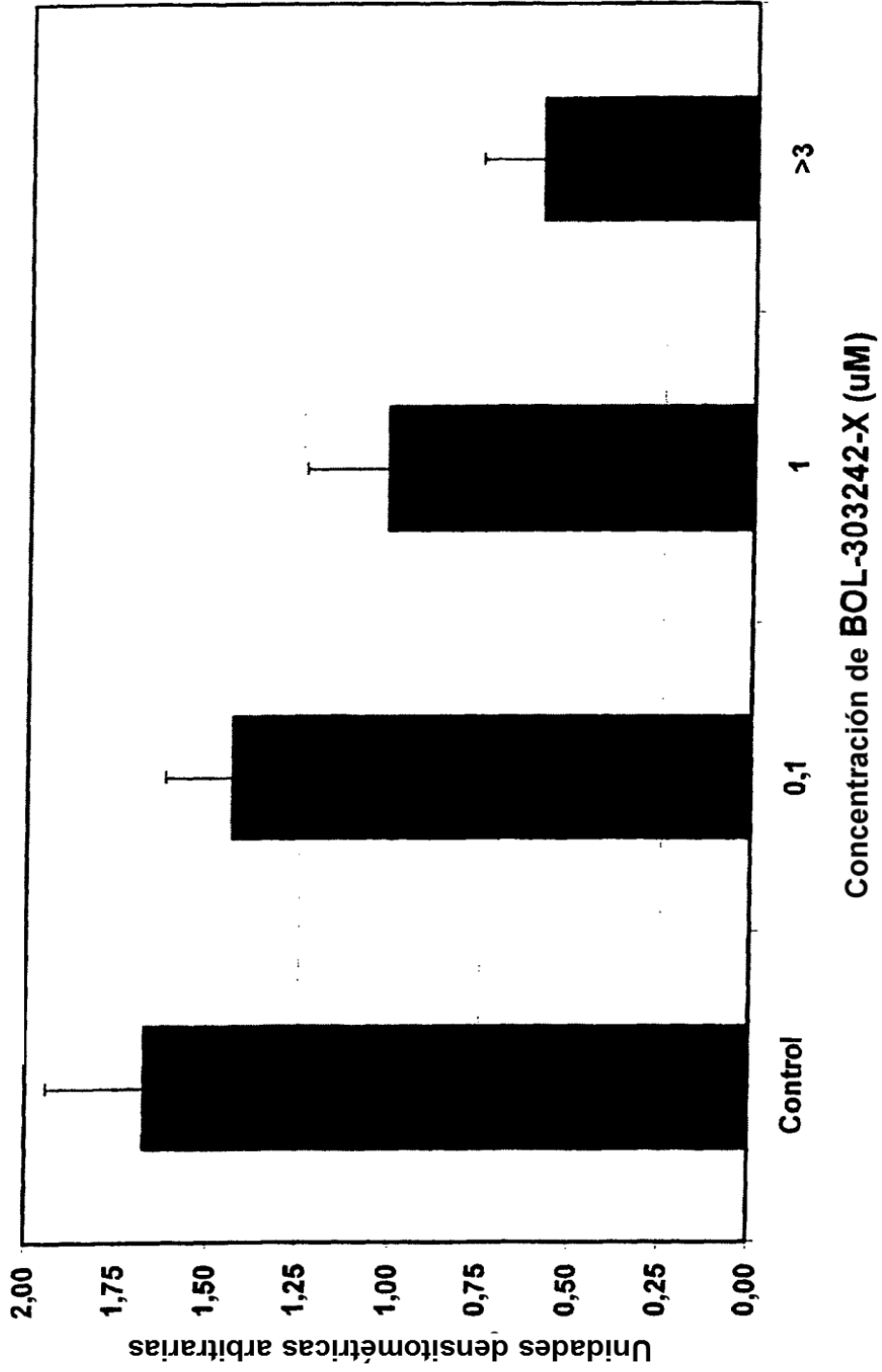


FIG. 8

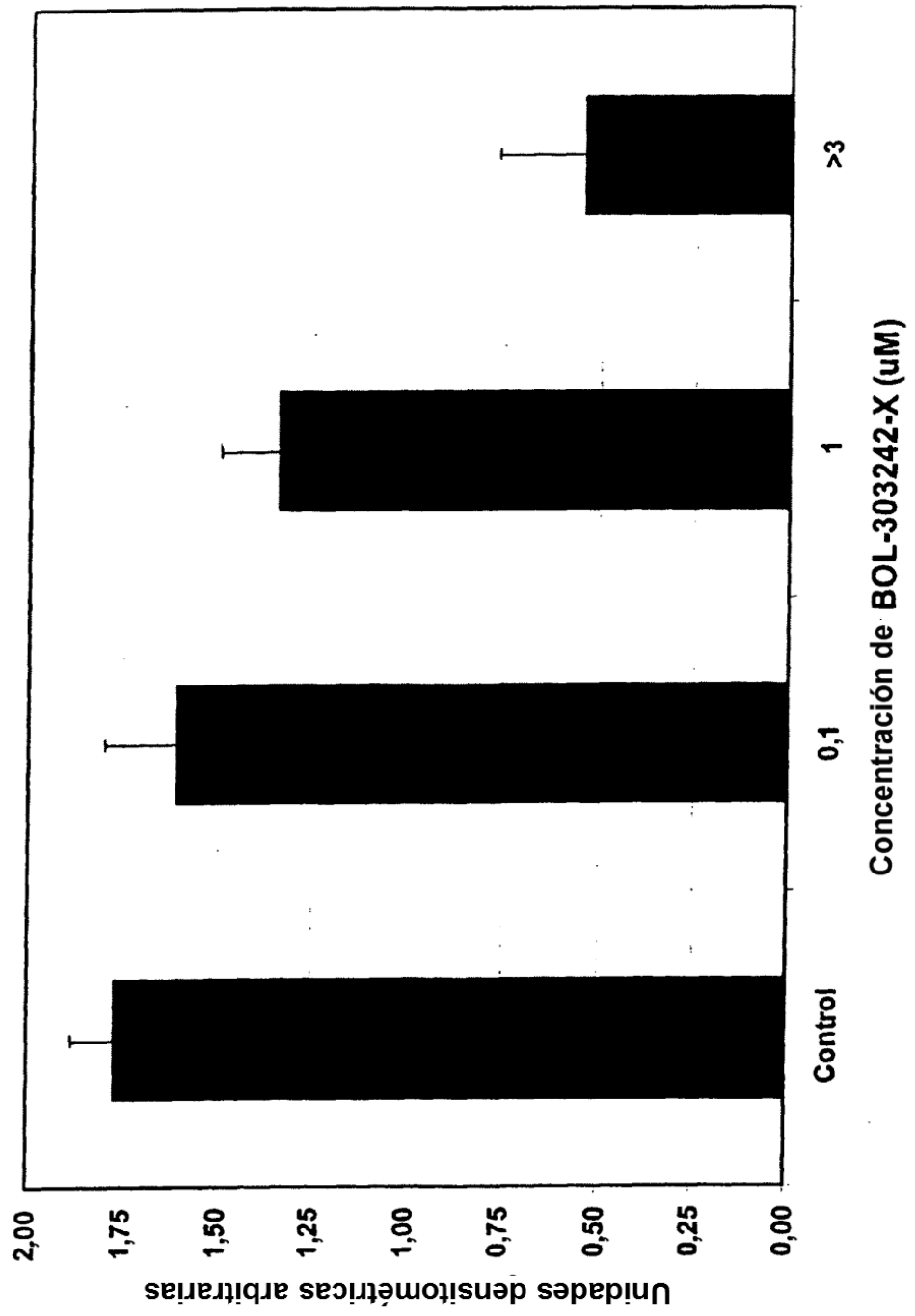


FIG. 9

