

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 178**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2007 E 07841303 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2056799**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión**

30 Prioridad:

31.08.2006 US 841437 P

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

11.10.2013

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 2 425 178 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión

5 **Referencia cruzada**

Esta solicitud reclama prioridad sobre el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional Núm. 60/841.437 presentada el 31 de Agosto, 2006.

10 **Antecedentes de la invención**

La presente invención ha referencia a composiciones para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión. En particular, la presente invención hace referencia a composiciones que comprenden agonistas del receptor de glucocorticoides disociados ("DIGRA") para el tratamiento o la prevención de glaucoma o su progresión, en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

15 El glaucoma es un grupo de enfermedades que se caracterizan por la muerte de las células de los ganglios retinales ("CGR"), la pérdida de campo visual específico, y atrofia del nervio óptico. El glaucoma es la tercera causa que conduce a ceguera en todo el mundo. Una presión intraocular ("PIO") que es elevada en comparación con la población representa un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma. No obstante, muchos individuos con una PIO elevada no tienen una pérdida de visión glaucomatosa. Por el contrario, hay pacientes con glaucoma con una PIO normal. Por lo tanto, se han dedicado esfuerzos continuados a dilucidar los mecanismos patogénicos de la degeneración del nervio óptico glaucomatoso.

20 Se ha postulado que las fibras del nervio óptico son comprimidas por una PIO elevada, conduciendo a una axotomía fisiológica eficaz y a problemas con el transporte axonal. La PIO elevada también produce la compresión de los vasos sanguíneos que abastecen las cabezas del nervio óptico ("ONH"), conduciendo a la muerte progresiva de las CGR. Véase; p. ej., M. Rudzinski y H.U. Saragovi, *Curr. Med. Chem. Central Nervous System Agents*, Vol. 5, 43 (2005).

30 Además, existe una evidencia creciente de que otros mecanismos moleculares también ocasionan la lesión directa de las CGR: la existencia de niveles elevados de sustancias neurotóxicas tales como glutamato y óxido nítrico y procesos pro-inflamatorios. *Id.* A bajas concentraciones, el NO juega un papel beneficioso en la neurotransmisión y la vasodilatación, mientras a concentraciones más elevadas, está implicado en un papel en la patogénesis del ictus, desmielinización, y otras enfermedades neurodegenerativas. R.N. Saha y K. Pahan, *Antioxidants & Redox Signaling*, Vol. 8, No. 5 y 6, 929 (2006). Se ha reconocido el NO como un mediador y regulador de las respuestas inflamatorias. Posee propiedades citotóxicas y es producido por las células inmunitarias, incluyendo macrófagos, con el propósito de ayudar a la destrucción de microorganismos patogénicos, pero también puede tener efectos perjudiciales en los tejidos del anfitrión. El NO también puede reaccionar con oxígeno molecular y con aniones superóxido para producir especies reactivas de nitrógeno que pueden modificar las diferentes funciones celulares. R. Korhonen et al., *Curr. Drug Target. Inflam. and Allergy*, Vol. 4, 471 (2005). Además, el estrés oxidativo, que se produce no solamente en la malla trabecular ("MT") si no también en las células retinianas, parece estar implicado en la muerte de las células neuronales afectando al nervio óptico en el glaucoma primario de ángulo abierto ("GPAA"). A. Izzotti et al., *Mutat. Res.*, Vol. 612, Núm. 2, 105 (2006).

45 Además, el factor de necrosis tumoral- α ("TNF- α "), una citoquina proinflamatoria, ha sido identificado recientemente como mediador de la muerte de las CGR. El TNF- α y el receptor-1 de TNF- α están regulados al alza en modelos experimentales de glaucoma en rata. Los estudios in vitro han identificado adicionalmente que la muerte de las CGR mediada por TNF- α implica la activación tanto de la cascada de caspasa mediada por receptores como de los componentes dependientes de caspasa e independientes de caspasa mediados por mitocondrias de la cascada de la muerte celular. G. Tezel y X. Yang, *Expt'l Eye Res.*, Vol. 81, 207 (2005). Por otra parte, el TNF- α y su receptor se encontraron en cantidades mayores en secciones de retina de ojos glaucomatosos que en ojos de donantes normales de edad similar. G. Tezel et al., *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, Vol. 42, No.8,1787 (2001).

55 Por lo tanto, ha habido una evidencia creciente de que el glaucoma puede tener una causa profunda en la inflamación crónica. El fracaso al controlar la respuesta inmunitaria inducida por la lesión puede dar como resultado la patogénesis autoinmunitaria y probablemente inicia o mantiene la neurodegeneración glaucomatosa en muchos pacientes.

60 Una terapia tradicional para el glaucoma han sido los medicamentos que disminuyen la PIO, por ejemplo, mediante administración tópica. No obstante, a la luz de la nueva evidencia, dicho curso del tratamiento puede no abordar la causa fundamental inflamatoria de la enfermedad que sugiere el conjunto evidencias actual.

Los glucocorticoides (también referidos en la presente memoria como "corticosteroides") representan uno de los

tratamientos clínicos más eficaces para una gama de afecciones inflamatorias, incluyendo la inflamación aguda. 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 intestinal del calcio e inhibiendo la formación de hueso. Otros efectos secundarios adversos de la administración crónica de glucocorticoides incluyen hipertensión, hiperglicemia, hiperlipidemia (aumento de los niveles de triglicéridos) e hipercolesterolemia (aumento de los niveles de colesterol) debido a los efectos de estos fármacos sobre los procesos metabólicos del organismo.

Además, se sabe que ciertos glucocorticoides tienen un potencial más grande para elevar la presión intraocular ("PIO") que otros compuestos de esta clase. Por ejemplo, se sabe que la prednisolona, que es un agente anti-inflamatorio ocular muy potente, tiene una mayor tendencia a elevar la PIO que la fluorometolona, que tiene una actividad anti-inflamatoria ocular moderada. Se sabe también que el riesgo de elevaciones de la PIO asociadas con el uso oftálmico tópico de glucocorticoides aumenta con el tiempo. En otras palabras, el uso crónico (esto es, a largo plazo) de estos agentes incrementa el riesgo de elevaciones significativas de la PIO. Por lo tanto, una causa fundamental inflamatoria del glaucoma no se trataría con glucocorticoides, ya que exacerbarían la afección que están destinados a tratar.

Los documentos US 6.903.215 B2, US 6.960.581 B2, WO 03/082787 A1, WO 03/082280 A1, WO 03/59899 A1, WO 03/04195 A1, WO 2004/063163 A1, WO 2004/075864 A1, y WO 2005/095401 A1 hacen referencia a miméticos o análogos de glucocorticoides, a métodos de elaboración de tales compuestos, a su uso en composiciones farmacéuticas, y a su uso en la modulación de la función del receptor de glucocorticoides, y al tratamiento de estados de enfermedad o afecciones mediados por la función del receptor de glucocorticoides en un paciente que necesite semejante tratamiento.

El documento US 2006/0116396 A1 tiene que ver con derivados de quinolina e isoquinolina sustituidos en la posición 5, a un procedimiento para su producción y a su uso como agentes antiinflamatorios. El documento WO 2008/021729 A2 describe una composición para tratar, reducir, mejorar o aliviar una afección o trastorno del fondo del ojo que tiene una etiología en la inflamación que comprende un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA").

Por lo tanto, existe una necesidad permanente de proporcionar compuestos, composiciones, para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión. Además, también es muy deseable proporcionar tales compuestos, composiciones que tengan al menos pocos o ningún efecto secundario.

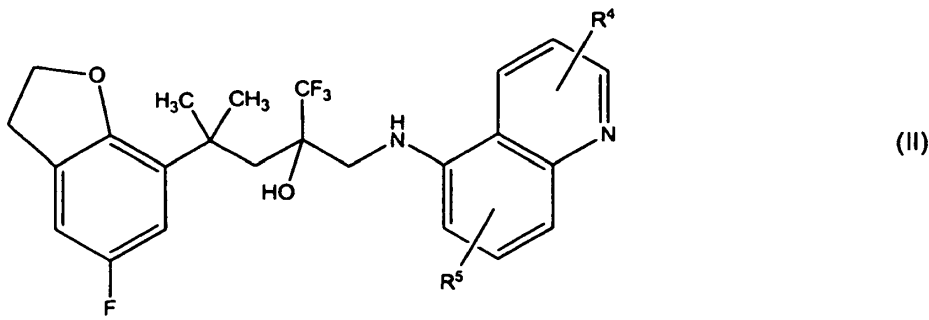
Compendio de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión en un sujeto, en donde el DIGRA tiene la Fórmula I

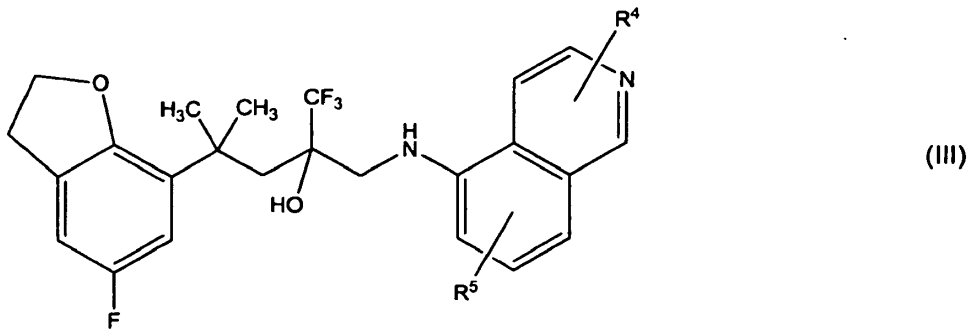


en donde A es un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q es un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alqueno C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo, R³ es un grupo trifluorometilo, y en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición que comprende un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión en un sujeto, en donde el DIGRA tiene la Fórmula II



o la Fórmula III



5 en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, Grupos alcoxi C₁-C₁₀, grupos alquilo C₁-C₁₀ lineales o ramificados no sustituidos, grupos alquilo C₁-C₁₀ lineales o ramificados sustituidos, grupos alquilo C₁-C₁₀ cíclicos no sustituidos, y grupos alquilo C₁-C₁₀ cíclicos sustituidos, en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

10 De acuerdo con otro aspecto más, se 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 el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión, en donde el DIGRA tiene la Fórmula I



15 en donde A es un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q es un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquilenos C₁-C₃; D es el grupo -NH-; y E es el grupo hidroxilo, R³ es un grupo trifluorometilo, y en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

25 En un aspecto, tal afección por glaucoma se selecciona del grupo que consiste en glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado, glaucoma secundario de ángulo abierto, glaucoma secundario de ángulo cerrado, glaucoma pigmentario, glaucoma neovascular, glaucoma pseudofáquico, glaucoma uveítico, glaucoma debido a sinequia anterior periférica, y combinaciones de los mismos.

30 En otro aspecto más, una composición de la presente invención comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio adicional seleccionado del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), ligandos de receptores activados por el proliferador de peroxisomas ("PPAR"), fármacos antihistamínicos, antagonistas o inhibidores de citoquinas proinflamatorias (tales como anti-TNF, anti-interleuquina, anti-NF-κB), inhibidores de la óxido nítrico sintasa, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

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

Breve descripción de las figuras

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 de epitelio corneal humano ("HCEC") a $p < 0,05$.

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 $p < 0,05$.

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

En estas Figuras, "*" indica comparación con el control, y "*" con IL-1 β .

10 Descripción detallada de la invención

Según se utiliza en la presente memoria, un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA") es un compuesto que es capaz de unirse al receptor de glucocorticoides (que es un polipéptido) y, tras su unión, es capaz de producir niveles diferenciados de transrepresión y transactivación de la expresión génica. Un compuesto que se une a un polipéptido es referido a veces en la presente memoria como ligando.

15 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" o "grupo alquilo" significa un grupo monovalente hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que puede estar no sustituido o sustituido. El grupo puede estar parcialmente o completamente sustituido con átomos de halógeno (F, Cl, Br, o I). Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares. Se puede abreviar como "Alk".

20 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alqueno" o "grupo alqueno" significa radical monovalente hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Este término es ilustrado por grupos tales como etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, decenilo, y similares.

25 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquino" o "grupo alquino" significa un radical monovalente hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Este término es ilustrado por grupos tales como etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo, decinilo, y similares.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquileo" o "grupo alquileo" significa un radical divalente hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Este término es ilustrado por grupos tales como metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares, y puede ser indicado alternativamente y equivalentemente en la presente memoria como "-(alquil)-".

35 El término "alqueno" o "grupo alqueno" significa un radical divalente hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Este término es ilustrado por grupos tales como etenileno, propenileno, n-butenileno, y similares, y puede ser indicado alternativamente y equivalentemente en la presente memoria como "-(alquilenil)-".

40 El término "alquino" o "grupo alquino" significa un radical divalente hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Este término es ilustrado por grupos tales como etinileno, propinileno, n-butinileno, 2-butinileno, 3-metilbutinileno, n-pentinileno, heptinileno, octinileno, decinileno, y similares, y puede ser indicado alternativamente y equivalentemente en la presente memoria como "-(alquiniil)-".

45 Según se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" o "grupo arilo" significa un radical monovalente o divalente carbocíclico aromático de 5 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (p. ej., fenilo o fenileno), anillos condensados múltiples (p. ej., naftilo o antranilo), o anillos puenteados múltiples (p. ej., bifenilo). A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de arilo se puede unir a cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo, y similares. Se puede abreviar como "Ar".

50 El término "heteroarilo" o "grupo heteroarilo" significa un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros aromático estable, que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados, preferiblemente un radical monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo o los anillos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde cualquier heteroátomo de azufre se puede oxidar opcionalmente y cualquier heteroátomo de nitrógeno se puede oxidar o cuaternizar opcionalmente. A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de heteroarilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de los 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, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazonilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, benzisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizínilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cinolinilo, azacinolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, y fenoxazinilo, y similares.

El término "heterociclo", "grupo heterociclo", "heterociclilo", "grupo heterociclilo", "heterocíclico", o "grupo heterocíclico" significa un anillo monovalente o divalente, monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros no aromático, estable que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros monocíclico o de 7 a 10 miembros bicíclico, que tiene de uno a tres heteroátomos en al menos un anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde cualquier heteroátomo de azufre puede ser oxidado opcionalmente y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede ser oxidado o cuaternizado opcionalmente. Según se utiliza en la presente memoria, un grupo heterociclilo excluye los grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heterocicloalquinilo. A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de heterociclilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de heterociclos incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, y similares.

El término "cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" significa un radical monovalente monocíclico o policíclico de 3 a 15 miembros saturado alifático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de cicloalquilo se puede unir a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2,2,2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilciclooctilo, y similares.

El término "cicloalquenilo" o "grupo cicloalquenilo" significa un radical monovalente monocíclico o policíclico de 5 a 15 miembros alifático estable que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de cicloalquenilo se puede unir a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquenilo ilustrativos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, norbomenilo, 2-metilciclohexenilo, 2-metilciclooctenilo, y similares.

El término "cicloalquinilo" o "grupo cicloalquinilo" significa un radical monovalente monocíclico o policíclico de 8 a 15 miembros alifático estable que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 8 a 10 miembros o bicíclico de 12 a 15 miembros. A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de cicloalquinilo se puede unir a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquinilo ilustrativos incluyen ciclooctinilo, ciclononinilo, ciclodecinilo, 2-metilciclooctinilo, y similares.

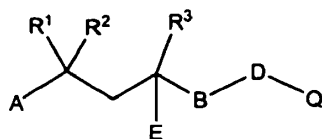
El término "carbociclo" o "grupo carbocíclico" significa un radical monovalente o divalente monocíclico o policíclico de 3 a 15 miembros alifático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A no ser que se especifique lo contrario, el carbociclo se puede unir a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. El término comprende cicloalquilo (incluyendo espirocicloalquilo), cicloalquilenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilenilo, cicloalquinilo, y cicloalquinilenilo, y similares.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo", y "heterocicloalquinilo" significan un grupo cicloalquilo,

cicloalqueno, y cicloalquino, respectivamente, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo, respectivamente.

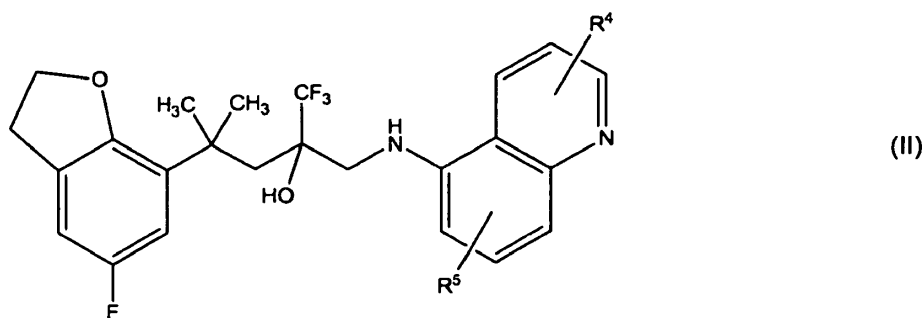
Los glucocorticoides ("GC") se encuentran entre los fármacos más potentes utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias alérgicas y crónicas o de la inflamación resultante de infecciones. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento con GC a largo plazo está asociado a menudo con numerosos efectos secundarios adversos, tales como diabetes, osteoporosis, hipertensión, glaucoma, o catarata. Estos efectos secundarios, al igual que otras manifestaciones fisiológicas, son resultados de la expresión aberrante de genes responsables de tales enfermedades. La investigación en la última década ha proporcionado informaciones importantes en la base molecular de las acciones mediadas por GC sobre la expresión de los genes sensibles a los GC. Los GC ejercen la mayoría de sus efectos genómicos por medio de la unión al receptor de GC citoplásmico ("GR"). La unión de GC a GR induce la translocación del complejo GC-GR al núcleo de la célula donde modula la transcripción génica por medio de un modo de regulación positivo (transactivación) o negativo (transrepresión). Existe la evidencia creciente de que los efectos tanto beneficiosos como no deseables del tratamiento con GC son el resultado de niveles de expresión no diferenciados de estos dos mecanismos; en otras palabras, proceden a niveles similares de eficacia. Aunque no ha sido posible todavía determinar los aspectos más críticos de la acción de los GC en las enfermedades inflamatorias crónicas, existe la evidencia de que es probable que los efectos inhibidores de los GC sobre la síntesis de citoquinas tengan una importancia particular. Los GC inhiben la transcripción, a través del mecanismo de transrepresión, de algunas citoquinas que son relevantes en las enfermedades inflamatorias, incluyendo IL-1 β (interleuquina-1 β), IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- α (factor de necrosis tumoral α), GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos), y quimioquinas que atraen células inflamatorias al sitio de inflamación, incluyendo IL-8, RANTES, MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1), MCP-3, MCP-4, MIP-1 α (proteína inflamatoria de macrófagos 1 α), y eotaxina. P.J. Barnes, Clin. Sci., Vol. 94, 557-572 (1998). Por otra parte, existe la evidencia persuasiva de que la síntesis de I κ B α , que son proteínas que tienen efectos inhibidores sobre los factores de transcripción proinflamatorios NF- κ B, es aumentada por los GC. Estos factores de transcripción proinflamatorios regulan la expresión de genes que codifican muchas proteínas inflamatorias, tales como citoquinas, enzimas inflamatorias, moléculas de adherencia, y receptores inflamatorios. S. Wissink et al., Mol. Endocrinol., Vol. 12, Núm. 3, 354-363 (1998); P.J. Barnes y M. Karin, New Engl. J. Med., Vol. 336, 1066-1077 (1997). De este modo, ambas funciones de transrepresión y transactivación de los GC dirigidas a diferentes genes producen el efecto beneficioso de la inhibición inflamatoria. Por otra parte, la diabetes inducida por esteroides y el glaucoma parecen ser producidos por la acción de transactivación de los GC sobre los genes responsables de estas enfermedades. H. Schäcke et al., Pharmacol. Ther., Vol. 96, 23-43 (2002). De este modo, si bien la transactivación de ciertos genes por los GC produce efectos beneficiosos, la transactivación de otros genes por los mismos GC puede producir efectos secundarios no deseados, uno de los cuales es el glaucoma. Por lo tanto, los GC podrían no ser empleados para tratar o prevenir el glaucoma o su progresión. Por consiguiente, es muy deseable proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas que produzcan niveles diferenciados de actividad de transactivación y transrepresión sobre genes sensibles a los para tratar o prevenir el glaucoma o su progresión.

La presente invención proporciona una composición que comprende un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión en un sujeto, en donde el DIGRA tiene la Fórmula I

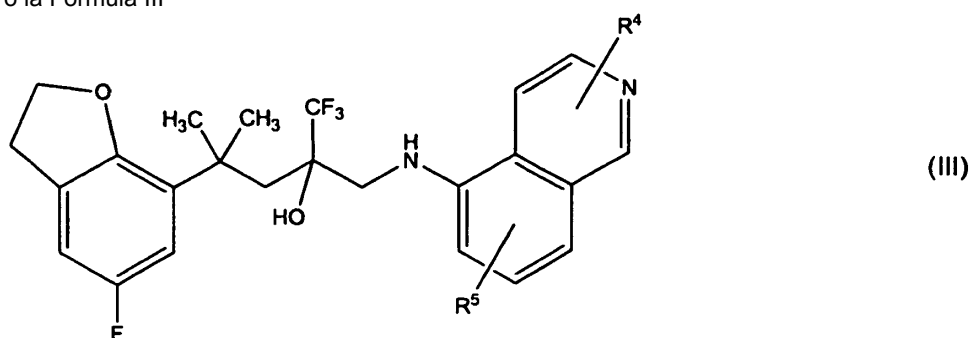


en donde A es un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q es un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo, R³ es un grupo trifluorometilo, y en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona una composición que comprende un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión en un sujeto, en donde el DIGRA tiene la Fórmula II



o la Fórmula III



5 en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₁₀, grupos alquilo C₁-C₁₀ lineales o ramificados no sustituidos, grupos alquilo C₁-C₁₀ lineales o ramificados sustituidos, grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ no sustituidos, y grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ sustituidos, en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

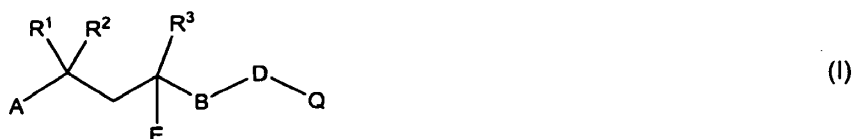
10 De acuerdo con otro aspecto más, se proporciona el uso de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión, en donde el DIGRA tiene la Fórmula I



15 en donde A es un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q es un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alqueno C₁-C₃; D es el grupo -NH-; y E es el grupo hidroxilo, R³ es un grupo trifluorometilo, y en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

20 En otro aspecto más, los compuestos o composiciones comprenden: (a) un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente; y (b) un agente antiinflamatorio distinto de dicho DIGRA, dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de tales agentes antiinflamatorios se describen en la presente memoria más abajo.

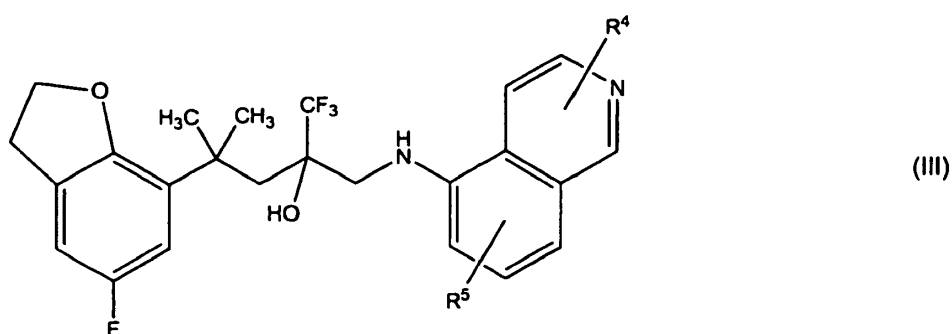
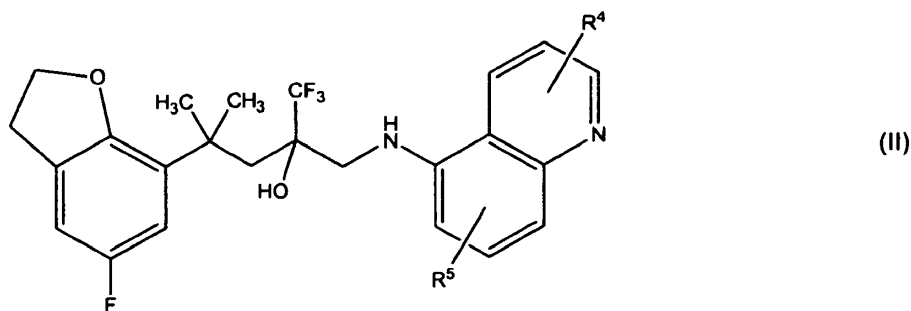
30 En otro aspecto más, dicho al menos un DIGRA tiene la fórmula I.



35 en donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo cicloalquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos (preferiblemente, grupos alquilo C₁-C₃); B es

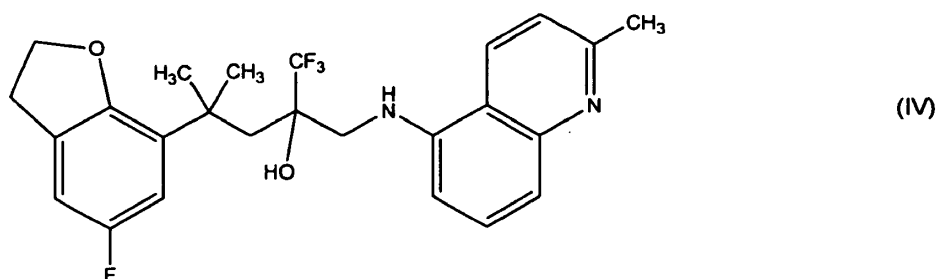
un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo trifluorometilo.

En una realización adicional, dicho al menos un DIGRA tiene la fórmula II o III.



10 en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₁₀ (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃) no sustituidos, grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃) sustituidos, grupos alquilo cíclicos C₁-C₁₀ (alternativamente, C₃-C₆ o C₃-C₅) no sustituidos, y grupos alquilo cíclicos C₁-C₁₀ (alternativamente, C₃-C₆ o C₃-C₅) sustituidos.

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



20 Los métodos para preparar los compuestos de Fórmula I, II, III, o IV se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos 6.897.224; 6.903.215; 6.960.581. Otros métodos más para preparar tales compuestos también se pueden encontrar en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2006/0116396, o en la Solicitud de Patente PCT WO 2006/050998 A1.

25 Los ejemplos de compuestos que tienen la Fórmula I incluyen 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-1(2H)-ona, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-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-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-

metilisoquinol-1-[2H]-ona, y sus enantiómeros.

Los siguientes ejemplos de los DIGRA no son parte de la invención pero reflejan el conocimiento general de la técnica:

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

- 10 (a) A es un grupo arilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del 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, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- 15 (b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅;
- (c) R³ es el grupo trifluorometilo;
- 20 (d) B es alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, o alquinilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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
- 25 (g) Q es un grupo azaindolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, o amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde
- 30 cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino, y trifluorometilo.

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

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

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del 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, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- 55 (b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

(c) B es el grupo metileno o carbonilo;

(d) R³ es un carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterociclilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalquenilo C₂-C₈, arilalquenilo C₂-C₈, heterociclilalquenilo C₂-C₈, o heteroarilalquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes;

(e) D es el grupo -NH-;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende una benzoxazinona metilada.

1.

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

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

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniil(C₂-C₅)oxi, alquiniil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;

(b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, o alquinilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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 uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniil(C₂-C₅)oxi, alquiniil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alqueniil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silanil(C₁-C₃)oxi, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y trifluorometilo.

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

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

- (a) A es un grupo arilo, heteroarilo, o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, C₁-C₅alkoxycarbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- (b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, arilalquilo C₅-C₁₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;
- (c) R³ es el grupo trifluorometilo;
- (d) B es el grupo carbonilo o el grupo metileno, que está opcionalmente sustituido independientemente 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 el grupo amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente 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-ilidenamina, 1H-quinolin-4-ilidenamina, pirano, tetrahidropirano, 1,4-diazepano, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-4-ona, tetrahidroisoquinolina, decahidroisoquinolina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-indol, cromano, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 4H-benzo[1,4]tiazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 1,2-dihidrobenzo[d][1,3]oxazin-4-ona, 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 5,6,7,8-tetrahidro-H-[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]piridino-1,3-diona, 1,2-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, o tetrahidro[b][1,4]diazepinona, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)carbonilo, acilo, bencilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 2-(2,6-dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-fenil-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-y-l)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(6-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-hidroxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-

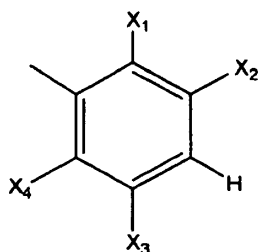
trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(3-piridin-3-ilfenil)-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 4-metoxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetil)butil]benzaldehído; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1 H-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-metilroman-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]-1 H-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-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-ilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1 H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroxi-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-hidroximetil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1H-quinolin-4-ona; 6-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2-difluorometoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-isopropoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-etoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1 2-dihidroindazol-3-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometilhexil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 8-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 7-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 8-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-metilsulfanil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 7-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 3-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-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-1 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-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-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-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; y 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona.

Por ejemplo, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde A, R¹, R², B, D, E, y Q tienen los significados descritos inmediatamente antes, y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxycarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈,

heterociclilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalqueno C₂-C₈, arilalqueno C₂-C₈, heterociclilalqueno C₂-C₈, o heteroarilalqueno C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo.

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

- (a) A es un grupo arilo, heteroarilo, o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueno(C₂-C₅)oxi, alquino(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, C₁-C₅alkoxycarbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- (b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de 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 sustituido opcionalmente que tiene la fórmula



en donde X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, alcanilo C₁-C₅, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aciloxi C₁-C₅, alcanoil(C₁-C₅)amino, carbamoil(C₁-C₅)oxi, urea, arilo, y amino en donde el átomo de nitrógeno puede estar independientemente mono- o di-sustituido con alquilo C₁-C₅, y en donde dicho grupo arilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₅, y en donde cada átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₅; o Q es un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros aromático que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, alcanilo C₁-C₅, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aciloxi C₁-C₅, alcanoil(C₁-C₅)amino, carbamoil(C₁-C₅)oxi, urea, arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₅, y amino en donde el átomo de nitrógeno puede estar independientemente mono- o di-sustituido con alquilo C₁-C₅, y en donde cualquier átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₅.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen (3,5-dicloro-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxil-fenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3-cloro-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxil-fenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2-cloro-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxil-fenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxil-fenil)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-

pentanoico; (2,6-dicloro-piridin-4-il)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2,3-dicloro-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-dimetilfenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (2,5-dicloro-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3-bromo-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-difluoro-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico; (3,5-dibromo-fenil)-amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico.

En otro ejemplo más, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del 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, alquienil(C₂-C₅)oxi, alquiniil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;

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

(c) R³ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, arilalquilo C₁-C₈, aril-C₁-C₈haloalquilo, heterocicilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalqueno C₂-C₈, arilalqueno C₂-C₈, heterocicilalqueno C₂-C₈, o heteroarilalqueno C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, C₁-C₅alkanoiloxi, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo;

(d) B es alqueno C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, o alquino C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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 azaindolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alquienil(C₂-C₅)oxi, alquiniil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino, o trifluorometilo.

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

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

15 En otro ejemplo más, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;

(b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

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

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxi; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silanil(C₁-C₃)oxi, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, carboxi, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o trifluorometilo.

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

2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-5-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-4-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[2,3-d]piridazin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(4,6-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridino-5-carbonitrilo; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(5,7-dicloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-isopropoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-trifluoro-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-isopropoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(7-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-dimetilamino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-piperidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-piperidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-(5-benciloxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(5-benciloxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[5-(metilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-amino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(6-amino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-amino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-metilamino-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; cloruro de 7-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-io; cloruro 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-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-oxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 2-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-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-dihidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil-1-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-furo[2,3-c]piridin-2-il-2,4-dimetilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-1-furo-[2,3-c]piridin-2-il-2,4-dimetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(3-dimetilaminometil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-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-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-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-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetilbutil)fenol; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; dimetilamiduro de 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; dimetilamiduro de 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; amiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-6-carboxílico; amiduro de 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-indol-1-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-(7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]fenol; 2-[4-(3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonitrilo; éster 2-trimetilsilaniletílico de 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]-4-metil-1H-indolo-6-carbonitrilo; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}piperidin-1-ilmetanona; metilamiduro de 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)amiduro de 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-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; cianometilamiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; (2-dimetilaminoetil)amiduro de 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 de ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)acético; carbamoilmetilamiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; éster metílico de ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)butírico; ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)acético; ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonil}amino)butírico; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonitrilo; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-bromo-2,3-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; amiduro de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; dimetilamiduro de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carboxílico; cianometilamiduro de 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-trifluoro-metilpentil]-1H-indol-5-il}morfolin-4-ilmetanona; amiduro de 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-indolo-3-carbonitrilo; dimetilamiduro de 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-y-1)-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-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-hidroxi-2,4-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1-metil-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-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-metilpentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(2-difluorometoxi-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(6-metoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,3a-dihidropirrol[3,-2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-dihidropirrol[3,2-c]piridino-4,6-diona; 6-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidino-2,4-diona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-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-trifluoro-metilpentil]-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]piridino-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]pirimidino-2,4-diona; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-5-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-2-(1H-pirrol[2,-3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}fenilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il}fenilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}furan-2-ilmetanona; (2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il}furan-2-ilmetanona; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-piridin-2-ilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-piridin-4-il-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 1,1,1-trifluoro-4,4-dimetil-5-fenil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-piridin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-(2-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-metoxi-fenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]piridino-2-carbonitrilo; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrilo; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]quinolin-2-ol; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrilo; 2-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[3-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 2-[3-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpindin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-m-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metilquinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(2-metilquinolin-4-ilmetil)butil]fenol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(7-metilquinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorofenol; y 2-(5,7-dimetilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol.

En otro ejemplo más, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo

C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoil(C₂-C₅)oxi, alquinoil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;

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

(c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxilo, alcoxycarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalqueno C₂-C₈, arilalqueno C₂-C₈, heterocicloalqueno C₂-C₈, o heteroarilalqueno C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo;

(d) B es alqueno C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, o alquino C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoil(C₂-C₅)oxi, alquinoil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silanil(C₁-C₃)oxi, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclo, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; éster metílico de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico, 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dimetil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5,5-trimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclobutil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-in-3-ol; 1-

fluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2,2-difluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilhexan-3-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-1-quinolin-4-ilpentan-2-ol; 2-[4,4-difluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]-4-fluorofenol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-bromo-1H-indol-2-ilmetil)-1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-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 otro ejemplo más, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniil(C₂-C₅)oxi, alquiniil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- (b) R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₅, en donde uno o ambos están sustituidos independientemente con hidroxi, alcoxi C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo;
- (c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxycarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterociclialquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalqueno C₂-C₈, arilalqueno C₂-C₈, heterociclialqueno C₂-C₈, o heteroarilalqueno C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- (d) B es alquilenilo C₁-C₅, alquenilenilo C₂-C₅, o alquiniilenilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxi, halógeno, amino, u oxo;

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del 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, alqueno(C₂-C₅)oxi, alquino(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, -alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, acilo, silanil(C₁-C₃)oxi, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, carboxilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o trifluorometilo.

En otro ejemplo más, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del 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, alqueno(C₂-C₅)oxi, alquino(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;

(b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, arilalquilo C₅-C₁₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

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

(d) R³ es el grupo trifluorometilo;

(e) D está ausente;

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

(g) Q comprende un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo heteroarílico o heterocíclico de 5 a 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, C₃-C₈cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueno(C₂-C₅)oxi, alquino(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, C₁-C₅alkanoilamino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)carbonilo, acilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o trifluorometilo, en donde Q no puede ser 1H-[1,5]naftiridin-4-ona.

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

[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-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-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-6-cloro-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-{4-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil}-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-{4-[5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil}-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-piridin-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirazin-2-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 5-{7-[3-(6-cloro-7-oxo-7H-tieno[3,2-b]piridin-4-ilmetil)-4,4,-4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-2,3-dihidrobenzofuran-5-il}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}piridino-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 otro ejemplo más, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde A, B, D, E, R¹, y R² tienen los significados descritos inmediatamente antes, y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alkoxicarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterocicilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalquenilo C₂-C₈, arilalquenilo C₂-C₈, heterocicilalquenilo C₂-C₈, o heteroarilalquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo.

En otro ejemplo más, un DIGRA tiene la fórmula I, en donde

- (a) A es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del 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, alqueniil(C₂-C₅)oxi, alquiniil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- (b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅;
- (c) R³ es el grupo trifluorometilo;
- (d) B es alquilenilo C₁-C₅, alquenileno C₂-C₅, o alquinieleno C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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 uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alqueniil(C₂-C₅)oxi, alquiniil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo

C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino, y trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-piridin-2-ilpentan-2-ol; 4-(2,3-dihidro-5-cianobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(5-metil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indolo-3-carbonitrilo; 2-[4-(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 un ejemplo adicional, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenoil(C₂-C₅)oxi, alquinoil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;

(b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

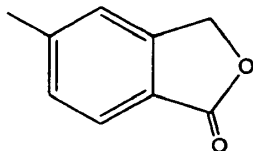
(c) R³ es carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxycarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterocicilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalqueno C₂-C₈, arilalqueno C₂-C₈, heterocicilalqueno C₂-C₈, o heteroarilalqueno C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a 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 de estos compuestos incluyen (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-bencil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-4-metil-2,4-difenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-2-(3-metoxibenil)₄-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxibenil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-

de ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; y 2-bencil-2-hidroxi-N-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)₄-fenil-butiramida.

En otro ejemplo más, un DIGRA puede tener la Fórmula I, en donde

- 5
- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona;
- 10
- (b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos en común forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;
- (c) R³ es el grupo trifluorometilo;
- 15
- (d) B es alquilenilo C₁-C₅, alquenilenilo C₂-C₅, o alquinilenilo C₂-C₅, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;
- (e) D está ausente;
- 20
- (f) E es -NR⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenil(C₂-C₈)oxi, alquinil(C₂-C₈)oxi, hidroxilo, carbociclo, heterociclo, arilo, ariloxi, acilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalquenilo C₂-C₈, arilalquenilo C₂-C₈, heterocicloalquenilo C₂-C₈, heteroarilalquenilo C₂-C₈, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida a un sulfóxido o a una sulfona, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de R⁶ y R⁷ son independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona; y
- 25
- (g) Q comprende un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanoil(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, o amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅; o ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅; o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q es opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, amino, o trifluorometilo.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluoro-metil-butilamina; 3-benzofuran-7-il-1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; 7-[3-amino-3-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-butil]-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo; 1-(6-fluoro-1H-

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

En otro ejemplo más, un DIGRA tiene la fórmula I, en 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, heterocicliolo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alkoxycarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterociclicilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalquenilo C₂-C₈, arilalquenilo C₂-C₈, heterociclicilalquenilo C₂-C₈, o heteroarilalquenilo C₂-C₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes, en 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, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanóil(C₁-C₅)oxi, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanóil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)sulfonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno es está opcionalmente mono- o disustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a sulfóxido o sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-butilamina; 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 1-ciclohexilmetil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-butilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-1-ciclopentil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-1-ciclopentilmetil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-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.

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

En otro aspecto de la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica oftálmica para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión. La composición farmacéutica oftálmica puede comprender: (a) al menos un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente antiinflamatorio distinto de dicho DIGRA, dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, dicho portador es un portador oftálmicamente aceptable.

La concentración de un DIGRA, un profármaco del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo en tal composición oftálmica se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/ml (o, alternativamente, 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 10 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente

50 mg/ml).

En una realización, una composición de la presente invención está en forma de 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 más, partículas de tamaño de micrómetros o nanómetros de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antiinflamatorio se puede recubrir con un tensioactivo fisiológicamente aceptable (los ejemplos se describen más abajo), las partículas recubiertas se dispersan en un medio líquido. El recubrimiento puede mantener las partículas en una suspensión. Tal medio líquido se puede seleccionar para producir una suspensión de liberación sostenida. Por ejemplo, el medio líquido puede ser uno que sea escasamente soluble en el entorno ocular en el que se administra la suspensión. En otra realización más, el ingrediente o los ingredientes activos se suspenden o dispersan en un medio hidrófobo, tal como un aceite.

[0081] El DIGRA y el agente antiinflamatorio distinto de dicho DIGRA, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y éster farmacéuticamente aceptable del mismo están presentes en cantidades eficaces para tratar, controlar, reducir, mejorar, aliviar, o prevenir la afección. En una realización, tal agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"); ligandos de receptores activados por el proliferador de peroxisomas ("PPAR") (tales como ligandos PPAR α , PPAR δ , o PPAR γ); fármacos antihistamínicos; antagonistas o inhibidores de citoquinas proinflamatorias (tales como anti-TNF, anti-interleuquina, anti-NF- κ B); inhibidores de la óxido nítrico sintasa; combinaciones de los mismos; y mezclas de los mismos. Los ejemplos de fármacos antihistamínicos incluyen Patanol[®] (olopatadina), Emadine[®] (emedastina), y Livostin[®] (levocabastina). Los ejemplos de los fármacos anti-TNF incluyen Remicade[®] (infliximab), Enbrel[®] (etanercept), y Humira[®] (adalimumab). Los ejemplos de los fármacos anti-interleuquina incluyen Kineret (anakinra), Zenapax (daclizumab), Simulect (basiliximab), ciclosporina, y tacrólimo.

Los ejemplos del AINE son: derivados de ácido aminoarilcarboxílico (p. ej., ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados de ácido arilacético (p. ej., aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetin guacil, bromfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco sódico, etodolaco, felbinaco, ácido fenclóxico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiazínico, mofezolaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepiraco), derivados de ácido arilbutírico (p. ej., bumadizona, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (p. ej., clidanaco, cetorolaco, tinoridina), derivados de ácido arilpropiónico (p. ej., alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, picetoproleno, piroprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (p. ej., difenamizol, epirizol), pirazolonas (p. ej., apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propilfenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados de ácido salicílico (p. ej., acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato de calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, salicilamida ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazincarboxamidas (p. ej., ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lomoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ϵ -acetamidocaproico, S-(5'-adenosil)-L-metionina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, amixetrina, bendazaco, benzidamina, α -bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guayazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, procuazona, superóxido dismutasa, tenidap, zileuton, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

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

Los agonistas de PPAR γ pueden inhibir la producción de TNF- α y otras citoquinas inflamatorias por los macrófagos humanos (C-Y. Jiang et al., Nature, Vol. 391, 82-86 (1998)) y los linfocitos T (A.E. Giorgini et al., Horm. Metab. Res. Vol. 31, 1-4 (1999)). Más recientemente, se ha demostrado que el agonista natural de PPAR γ 15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2 (o "15-desoxi- Δ -12,14-PG J2"), inhibe la neovascularización y la angiogénesis (X. Xin et al., J. Biol. Chem. Vol. 274:9116-9121 (1999)) en la córnea de rata. Spiegelman et al., en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.242.196, describen métodos para inhibir la proliferación de células hiperproliferativas sensibles a PPAR γ mediante la utilización de agonistas de PPAR γ ; Spiegelman et al. describen numerosos agonistas sintéticos de PPAR γ , así como los métodos para diagnosticar las células hiperproliferativas sensibles a PPAR γ . Los PPAR se expresan diferenciadamente en células enfermas en contraposición a las normales. El PPAR γ se expresa a diferentes grados en los diversos tejidos del ojo, tales como algunas capas de la retina y la córnea, la coriocapilar, el

tracto uveal, la epidermis de la conjuntiva, y los músculos intraoculares (véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.316.465).

En un aspecto, un agonista de PPAR γ utilizado en una composición de la presente invención es una tiazolidinodiona, uno de sus derivados, o uno de sus análogos. Los ejemplos de los agonistas de PPAR γ basados en tiazolidinodiona incluyen pioglitazona, troglitazona, ciglitazona, englitazona, rosiglitazona, y derivados químicos de las mismas. Otros agonistas de PPAR γ incluyen Clofibrato (2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo, 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 WY 14643 (ácido {{4-cloro-6-{{(2,3-dimetilfenil)amino}-2-pirimidinil}tio}acético). GW 1929, GW 7647, y WY 14643 están disponibles en el mercado, por ejemplo, de Koma Biotechnology, Inc. (Seoul, Korea). En una realización, el agonista de PPAR γ es 15-desoxi- Δ -12, 14-PG J2.

Los ejemplos de los agonistas de PPAR- α incluyen los fibratos, tales como fenofibrato y gemfibrozil. Un ejemplo de agonista de PPAR- δ es GW501516 (asequibles de Axxora LLC, San Diego, California o EMD Biosciences, Inc., San Diego, California).

En otro aspecto, una composición de la presente invención comprende adicionalmente un agente antiinfectivo (tal como un agente antibacteriano, antiviral, antiprotozoico, o antifúngico, o una combinación de los mismos).

La concentración de tal AINE, molécula de unión a PPAR, fármaco anti-histamínico, antagonista de o inhibidor de citoquinas proinflamatorias, inhibidor de la óxido nítrico sintasa, o agente anti-infeccioso en tal composición oftálmica se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/ml (o, alternativamente, 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).

Los ejemplos de los agentes antibacterianos derivados biológicamente incluyen aminoglicósidos (p. ej., amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidrostreptomina, fortimicinas, gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, trospectomicina), amfenicoles (p. ej., azidamfenicol, cloramfenicol, florfenicol, tiamfenicol), ansamicinas (p. ej., rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina, rifaximin), β -lactamas (p. ej., carbacefemos (p. ej., loracarbef), carbapenemos (p. ej., biapenemo, imipenemo, meropenemo, panipenemo), cefalosporinas (p. ej., cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapeno pivoxil, cefclidina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefinenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetil, cefprozil, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetilo sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina, pivcefalesina), cefamicinas (p. ej., cefbuperazona, cefinetazol, cefiniox, cefotetan, cefoxitin), monobactamas (p. ej., aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacefemos, flomoxef, moxalactama), penicilinas (p. ej., amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampilicina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, metilicina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, hidroyoduro de penetamato, penicilina G benetamina, penicilina G benzatina, penicilina G benzhidrilamina, penicilina G cálcica, penicilina G hidrabamina, penicilina G potásica, penicilina G procaína, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), ritipenemo, lincosamidas (p. ej., clindamicina, lincomicina), macrólidos (p. ej., azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miokamicina, oleandomicina, primicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiamicina, troleandomicina), polipéptidos (p. ej., amfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fustafungina, gramacidina s, gramimidinas, mikamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostrepton, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina zinquinica), tetraciclinas (p. ej., apicilina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guarneclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepicilina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina), cicloserina, mupirocina, y tuberina.

Los ejemplos de los agentes antibacterianos sintéticos incluyen 2,4-diaminopirimidinas (p. ej., brodimoprim, tetroxoprim, trimetoprim), nitrofuranos (p. ej., furaltadona, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina,

nifurpirinol, nifurprazina, nifurtinol, nitrofurantoina), quinolonas y análogos (p. ej., cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, miloxacina, moxifloxacina, nadifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, trovafloxacina, o una fluoroquinolona que tiene el nombre químico de monohidrocloreto de ácido 7-[(3R)-3-aminohexahidro-1H-azepin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinecarboxílico), sulfonamidas (p. ej., acetilsulfametoxipirazina, bencilsulfamida, cloramidas B, cloramidas T, dicloramina T, n⁴-formilsulfisomidina, n⁴-β-D-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoil)sulfanililida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclopiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadacramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfacetidol, sulfaguandina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfametina, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n⁴-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, N-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitran, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapiridina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol) sulfonas (p. ej., acedapsona, acediasulfona, acetosulfona sódica, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona sódica, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, sulfoxona sódica, tiazolsulfona), clofoctol, hexedina, metenammina, anhidrometileno citrato de metenammina, hipurato de metenammina, mandelato de metenammina, sulfosalicilato de metenammina, nitroxolina, taurolidina, y xibomol. En una realización, a composición de la presente invención comprende un agente antiinfeccioso seleccionado del grupo que consiste en cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, miloxacina, moxifloxacina, nadifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, trovafloxacina, y una fluoroquinolona que tiene el nombre químico de monohidrocloreto de ácido 7-[(3R)-3-aminohexahidro-1H-azepin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinecarboxílico.

Los ejemplos de los agentes antivirales incluyen Rifampin, Ribavirina, Pleconaril, Cidofovir, Aciclovir, Penciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Famciclovir, Foscarnet, Vidarabina, Amantadina, Zanamivir, Oseltamivir, Resquimod, antiproteasas, interferón PEGilado (Pegasys™), proteasas anti-VIH (p. ej. lopinivir, saquinivir, amprenavir, inhibidores de la fusión del VIH, nucleótidos inhibidores de RT VIH (p. ej., AZT, Lamivudina, Abacavir), inhibidores de RT VIH no nucleotídicos, Doconosol, interferones, hidroxitolueno butilado ("BHT"), y Hipericina.

Los ejemplos de los agentes antifúngicos derivados biológicamente incluyen polienos (p. ej., anfotericina B, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina, y viridina.

Los ejemplos de los agentes antifúngicos sintéticos incluyen alilaminas (p. ej., butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (p. ej., bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ceticonazol, lanconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (p. ej., tolclato, tolindato, tolinaftato), triazoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, bucosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquin, coparafinato, dihidrocloreto de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, Ioflucarbano, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, propionato sódico, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtiona, ácido undecilénico, y propionato de zinc.

Los ejemplos de los agentes antiprotozoicos incluyen sulfato de polimicina B, bacitracina zínica, sulfato de neomicina e (p. ej., Neosporina), imidazoles (p. ej., clotrimazol, miconazol, ceticonazol), diamidinas aromáticas (p. ej., isetionato de propamidina, Brolene), polihexametilen biguanidas ("PHMB"), clorhexidina, pirimetamina (Daraprim®), sulfadiazina, ácido folínico (leucovorina), clindamicina, y trimetoprim-sulfametoxazol.

En un aspecto, el agente antiinfeccioso se selecciona del grupo que consiste en bacitracina zínica, cloramfenicol, hidrocloreto de ciprofloxacina, eritromicina, gatifloxacina, sulfato de gentamicina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, sulfacetamida sódica, polimixina B, sulfato de tobramicina, trifluridina, vidarabina, aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, formivirsén, cidofovir, anfotericina B, natamicina, fluconazol, itraconazol, ceticonazol, miconazol, sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina, clotrimazol, isetionato de propamidina, polihexametilen biguanida, clorhexidina, pirimetamina, sulfadiazina, ácido folínico (leucovorina), clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, una composición de la presente invención comprende adicionalmente un tensioactivo no iónico, tal como polisorbatos (tales como polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilensorbitán), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán), conocidos comúnmente por sus nombres de fábrica Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxámeros (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los conocidos comúnmente por sus nombres de fábrica Pluronic®, p. ej.,

Pluronic[®] F127 o Pluronic[®] F108)), o poloxaminas (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno anclados a etilendiamina, tales como los conocidos comúnmente por sus nombres de fábrica Tetronic[®]; p. ej., Tetronic[®] 1508 o Tetronic[®] 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij[®], Myrj[®], y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosohexanoílico, etc.) con cadenas carbonadas que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (p. ej., tal como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). Tales compuestos se esbozan en Martindale, 34^a ed., págs. 1411-1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference," S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, London, 2005) y en Remington, "The Science and Practice de Pharmacy," 21^a Ed., pág. 291 y el contenido del capítulo 22, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2006). La concentración de un tensioactivo no iónico, cuando está presente, en una composición de la presente invención puede encontrarse en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 por ciento en peso (o alternativamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso).

Además, una composición de la presente invención puede incluir aditivos tales como tampones, diluyentes, portadores, coadyuvantes, u otros excipientes. Se puede utilizar cualquier tampón farmacológicamente aceptable adecuado para su aplicación al ojo. Se pueden emplear otros agentes en la composición para una variedad de propósitos. Por ejemplo, se puede emplear agentes tamponadores, conservantes, co-disolventes, aceites, humectantes, emolientes, estabilizadores, o antioxidantes. Los conservantes solubles en agua que se pueden emplear incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, alcohol etílico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico, y alcohol fenílico. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5% en peso (preferiblemente, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% en peso). Los agentes taponadores solubles en agua adecuados que se pueden emplear son carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc., aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ("US FDA") para la ruta de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema entre aproximadamente 2 y aproximadamente 11. Como tal, el agente tamponador el agente tamponador puede ser como mucho aproximadamente 5% en peso con respecto a una base en peso de la composición total. También se pueden incluir en la formulación electrolitos tales como, pero no limitados a, cloruro de sodio y cloruro de potasio.

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

En otro aspecto, la composición tiene a pH de aproximadamente 7, Alternativamente, la composición tiene un pH en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

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

En otro aspecto más, una composición también puede comprender un compuesto modificador de la viscosidad para facilitar la administración de la composición al sujeto o para promover la biodisponibilidad en el sujeto. En otro aspecto más, el compuesto modificador de la viscosidad se puede seleccionar de manera que la composición no se disperse rápidamente después de ser administrada en humor vítreo. Tales compuestos pueden aumentar la viscosidad de la composición, e incluyen, pero no están limitados a: polioles monoméricos, tales como, glicerol, propilenglicol, etilenglicol; polioles poliméricos, tales como, polietilenglicol; diversos polímeros de la familia de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), carboximetilcelulosa ("CMC") sódica, hidroxipropilcelulosa ("HPC"); polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranas, tales como, dextrano 70; proteínas solubles en agua, tales como gelatina; polímeros de vinilo, tales como, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, povidona; carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940, o carbómero 974P; y polímeros de ácido acrílico. En general, la viscosidad deseada se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 centipoises ("cps").

En otro aspecto más de la presente descripción, un método para la preparación de una composición de la presente invención comprende combinar: (i) al menos un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más de la presente descripción, un método para la preparación de una composición de la presente invención comprende combinar: (i) al menos un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un agente antiinflamatorio distinto de dicho DIGRA, y dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (iii) un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, tal portador puede ser una solución salina estéril o un tampón fisiológicamente aceptable. En otra realización, tal portador comprende un medio hidrófobo, tal como un aceite farmacéuticamente aceptable tal como un aceite

farmacéuticamente aceptable. En otra realización más, tal portador comprende una emulsión de una sustancia hidrófoba y agua.

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

10 También se pueden encontrar otros tampones adecuados o deseables en ciertas circunstancias, tales como tampones basados en HEPES (ácido N-{2-hidroxietil}peperazin-N'-{2-etanosulfónico}) que tiene un pK_a de 7,5 a 25°C y pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; BES (ácido N,N-bis{2-hidroxietil}2-aminoetanosulfónico) que tiene un 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 tiene un pK_a de 7,2 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5-7,9; TES (ácido N-tris(hidroximetil)-metil-2-aminoetanosulfónico) que tiene un 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 tiene un 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 tiene un 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 tiene un 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 tiene un pK_a de 8,4 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 7,7-9,1; TABS (ácido N-tris(hidroximetil)metil-4-aminobutanosulfónico) que tiene un 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 tiene un 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 tiene un 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 tiene un 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 tiene un pK_a de 10,4 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 9,7-11,1.

30 En ciertas realizaciones, se formula una composición de la presente invención en un tampón que tiene un pH ácido, tal como de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,8, o alternativamente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,8. En tales realizaciones, la capacidad tamponadora de la composición permite deseablemente que la composición vuelva rápidamente a un pH fisiológico después de ser administrada al paciente.

35 Se debe entender que las proporciones de los diversos componentes o mezclas en los siguientes ejemplos se puede modificar para las circunstancias apropiadas.

Ejemplo 1

40 Se elaboran separadamente dos mezclas I y II mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 1. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan 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 utilizando NaOH 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 1

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

45 Alternativamente, el agua purificada puede ser sustituida por un aceite, tal como aceite de hígado de pescado, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de maíz, o aceite de oliva para producir una formulación con una base oleosa que comprende un compuesto de Fórmula IV.

Ejemplo 2

5 Se elaboran separadamente dos mezclas I y II mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 2. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan 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 utilizando NaOH 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 2

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

10 Alternativamente, el agua purificada se puede sustituir por un aceite, tal como aceite de hígado de pescado, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de maíz, o aceite de oliva para producir una formulación con una base oleosa que comprende un compuesto de Fórmula IV.

Ejemplo 3

15 Se elaboran separadamente dos mezclas I y II mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 3. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan 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 utilizando NaOH 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 3

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

20 **Ejemplo 4:**

25 Se elaboran separadamente dos mezclas I y II mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 4. Cinco partes (en peso) de la mezcla I se mezclan 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 utilizando NaOH 1 N para producir una composición de la presente invención.

Tabla 4

	Ingrediente	Cantidad
Mezcla I		

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
Sulfato de tobramicina	0,3 g
Gemfibrozil	0,3 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Aceite de oliva	99,15 g
Mezcla II	
Propilenglicol	7 g
Glicerina	3 g
Compuesto de Fórmula III	1 g
Ciclosporina A	0,5 g
HAP (30%)	0,5 mg
Alexidina 2HCl	1-2 ppm

Note: "HAP" indica fosfonatos de hidroxialquilo, tales como los conocidos bajo el nombre comercial Dequest®.

Ejemplo 5:

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

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto cuando se indique "ppm")
Povidona	1
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Fórmula IV	0,5
Trifluridina	0,1
Tiloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Note: "BAK" indica cloruro de benzalconio.

Ejemplo 6:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 6 se mezclan juntos durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 utilizando NaOH 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

Ingrediente	Cantidad (% en peso, excepto cuando se indique "ppm")
Foscavir	0,1
Tiloxapol	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo 7:

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

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
Amfotericina B	0,1
Ketorolaco	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Aceite de girasol	c.s. hasta 100

Ejemplo 8:

10 Los ingredientes enumerados en la Tabla 8 se mezclan juntos durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 utilizando NaOH 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
Miconazol	0,2
15-Desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo 9:

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

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

Ejemplo 10:

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

Tabla 10

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	0,75
Moxifloxacin	0,2
15-Desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2	0,3
Clotrimazol	0,2
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

- 10 En otro aspecto de la presente descripción, un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antiinflamatorio se incorporan a una formulación para administración tópica, administración sistémica, inyección periorcular, o inyección intravítrea. Una formulación inyectable intravítrea puede comprender deseablemente un portador que proporciona una liberación sostenida de los
- 15 ingredientes activos, por ejemplo durante un período más prolongado que aproximadamente 1 semana (o más prolongado que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 meses). En ciertos ejemplos, la formulación de liberación sostenida comprende deseablemente un portador que es insoluble o solo escasamente soluble en el humor vítreo. Tal portador puede ser un líquido, emulsión, gel, o semisólido con una base oleosa. Los ejemplos de los líquidos con una base oleosa incluyen aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de hígado de pescado, aceite de araquís, y parafina líquida.
- 20

- Un compuesto o composición de la presente invención se puede inyectar por vía intravítrea, por ejemplo a través de la pars plana del cuerpo ciliar, para tratar o prevenir el glaucoma o de su progresión utilizando una aguja de calibre fino, tal como de calibre 25-30. Típicamente, se administra a un paciente una cantidad de aproximadamente 25 μ l a
- 25 aproximadamente 100 μ l de una composición que comprende un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. La concentración de tal DIGRA, o sal farmacéuticamente

aceptable del mismo se selecciona a partir de los intervalos descritos anteriormente.

5 En otro aspecto más de la presente descripción, un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo se incorpora a un dispositivo o sistema oftálmico que comprende un material biodegradable, y el dispositivo se inyecta o implanta en un sujeto para proporcionar un tratamiento a largo plazo (p. ej., mayor de aproximadamente 1 semana, o mayor de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 meses) o prevención de glaucoma o de su progresión. Tal dispositivo o sistema se puede ser inyectado o implantado por un médico experto en el tejido ocular o periocular del sujeto.

10 En otro aspecto más de la presente descripción, a método para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión, comprende: (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 tratar o prevenir dicho glaucoma o su progresión.

15 De acuerdo con la presente invención, tal glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

20 En otro ejemplo, la composición para su uso en cualquiera de los métodos anteriores comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio distinto de un DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal agente antiinflamatorio se selecciona entre los descritos anteriormente. Las concentraciones del DIGRA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente antiinflamatorio se seleccionan para que se encuentren en los el intervalos descritos anteriormente.

25 En otro aspecto de la presente descripción, una composición de la presente invención se administra por vía intravítrea o periocular. En otro aspecto más de la presente descripción, una composición de la presente invención se incorpora a un sistema o dispositivo oftálmico, y el sistema o dispositivo de implante es implantado en la cavidad vítrea o en la parte posterior del ojo del paciente para la liberación sostenida o a largo plazo del ingrediente o los ingredientes activos. Un sistema o dispositivo de implante típicos adecuados para su uso en tal método comprende una matriz biodegradable con el ingrediente o los ingredientes impregnados o dispersos en la misma. Los ejemplos de los sistemas o dispositivos oftálmicos para la liberación sostenida de un ingrediente activo se describen en Las Patentes de los Estados Unidos 5.378.475; 5.773.019; 5.902.598; 6.001.386; 6.051.576; y 6.726.918.

30 En otro aspecto más de la presente descripción, una composición de la presente invención se administra una vez al día, varias (p. ej., dos, tres, cuatro, o más) veces al día, una vez a la semana, una vez al mes, una vez al año, dos veces al año, cuatro veces al año, o a una frecuencia adecuada que se determina para que sea apropiada para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión.

Terapia combinada

40 La composición de la presente invención se puede utilizar con otros agentes terapéuticos y coadyuvantes o profilácticos utilizados comúnmente para reducir, tratar, o prevenir (a) un incremento de la presión intraocular, (b) una pérdida de las células de los ganglios retinianos, o (c) ambos, proporcionando de este modo un tratamiento global potenciado o un aumento de los efectos de los otros agentes terapéuticos, agentes profilácticos, y agentes coadyuvantes utilizados para tratar y gestionar los diferentes tipos de glaucoma. Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el glaucoma congestivo de ángulo estrecho o agudo incluyen, por ejemplo, salicilato de fisostigmina y nitrato de pilocarpina. La terapia coadyuvante utilizada en la gestión del glaucoma de ángulo estrecho incluye, por ejemplo, la administración intravenosa de un inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como acetazolamida para reducir la secreción del humor acuoso, o de un agente osmótico tal como manitol o glicerina para inducir la deshidratación intraocular. Los agentes terapéuticos utilizados para gestionar el glaucoma simple de ángulo amplio o crónico y el glaucoma secundario, por ejemplo, análogos de prostaglandina, tales como Xalatan[®] y Lumigan[®], agonistas β -adrenérgicos tales como maleato de timolol, agonistas α -adrenérgicos, tales como brimonidina y apraclonidina, agonistas colinérgicos muscarínicos (tales como pilocarpina o carbachol), y inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como Dorzolamida (Trusopt[®] o Cosopt[®]) o brizolamida (Azopt[®]). Otros agentes terapéuticos utilizados para gestionar el glaucoma incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa tales como Ecotiofato (yoduro de fosfolina).

55 Se pueden requerir dosis altas para algunos agentes terapéuticos utilizados en la actualidad para lograr niveles que efectúen la respuesta diana, pero con frecuencia pueden estar asociadas con una mayor frecuencia de efectos adversos relacionados con la dosis. De este modo, el uso combinado de los compuestos o composiciones de la presente invención con agentes comúnmente utilizados para tratar el glaucoma permite el uso de dosis relativamente pequeñas de tales otros agentes, dando como resultado una menor frecuencia de efectos secundarios adversos asociados con la administración a largo plazo de tales agentes terapéutico. De este modo, otra indicación de los compuestos o composiciones de esta invención es reducir los efectos secundarios adversos de los fármacos utilizados para tratar el glaucoma de la técnica anterior, tales como el desarrollo de cataratas con agentes

anticolinesterasa de acción prolongada incluyendo demecario, ecotiofate, y isoflurofato.

Comparación de los efectos secundarios de los glucocorticoides y los DIGRAS

Los efectos secundarios de los glucocorticoides y los DIGRA se pueden comparar en su uso para tratar una inflamación ilustrativa.

En un aspecto, el nivel de al menos un efecto secundario adverso se determina in vivo o in vitro. Por ejemplo, el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina in vitro llevando a cabo un cultivo celular y determinando el nivel de un biomarcador asociado con dicho efecto secundario. Tales biomarcadores pueden incluir proteínas (p. ej., 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. Los métodos de ensayo in vitro representativos se describen adicionalmente más abajo.

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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo) se administren en primer lugar a, y estén presentes 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 en primer lugar a, y esté presente en, dicho sujeto. En otra realización más, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 30 días después de que dicha composición se administre en primer lugar a, y esté presente en, dicho sujeto. Alternativamente, un nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 2, 3, 4, 5, o 6 meses después de que dichos compuestos o composiciones se administren en primer lugar a, y estén presentes en, dicho sujeto.

En otro aspecto, dicho glucocorticoide utilizado para tratar dicha inflamación ilustrativa se administra a dicho sujeto a una dosis y una frecuencia suficiente para producir un efecto beneficioso sobre dicha inflamación equivalente a un compuesto o composición de la presente invención después de aproximadamente el mismo tiempo transcurrido.

Una de las acciones no deseables más frecuentes de una terapia con glucocorticoides (tal como terapia anti-inflamación) es la diabetes por esteroides. La razón para esta afección no deseable es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por medio de la inducción de la transcripción de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y el metabolismo de aminoácidos libres que son producidos a partir 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 se puede determinar fotométricamente a partir de cultivos celulares de células de hepatoma de rata tratadas. De este modo, la gluconeogénesis por un glucocorticoide se puede comparar 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 a continuación se mide la actividad de TAT. Las actividades de TAT para el DIGRA y glucocorticoide seleccionados se comparan a continuación. Se pueden utilizar otras enzimas hepáticas en lugar de TAT, tales como fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucosa-6-fosfatasa, o fructosa-2,6-bisfosfatasa. Alternativamente, los niveles de glucosa en sangre en un modelo animal se pueden medir directamente y comparar para determinar los sujetos individuales que son tratados con un glucocorticoide para una afección seleccionada y los que son tratados con un DIGRA para la misma afección.

Otro resultado no deseable de la terapia con glucocorticoides es la catarata inducida por GC. El potencial cataractogénico de un compuesto o composición se puede determinar mediante la cuantificación del efecto del compuesto o composición sobre el flujo de iones potasio a través de la membrana de las células del cristalino (tales como las células epiteliales del cristalino de mamífero) in vitro. Tal flujo iónico se puede determinar, por ejemplo, mediante técnicas electrofisiológicas o técnicas de formación de imágenes de flujo iónico (tales como con el uso de colorantes fluorescentes). Un método in vitro ilustrativo para determinar el potencial cataractogénico de un compuesto o composición se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2004/0219512.

Otro resultado no deseable de la terapia con glucocorticoides es la hipertensión. La presión arterial de sujetos emparejados de un modo similar tratados con glucocorticoide y DIGRA para una afección inflamatoria se puede medir directamente y comparar.

Otro resultado no deseable más de la terapia con glucocorticoides es el aumento de la PIO. La PIO de sujetos emparejados de un modo similar tratados con glucocorticoide y DIGRA para una afección inflamatoria se puede medir directamente y comparar.

Un glucocorticoide que se utiliza para el ensayo comparativo, por ejemplo, en los procedimientos anteriores se puede seleccionar del grupo que consiste en 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona,

diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidano, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortarnato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilidano, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos. En una realización, dicho glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, etabonato de loteprednol, sales fisiológicamente aceptables de los mismos, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos. En otra realización, dicho glucocorticoide es aceptable para usos oftálmicos.

Ensayo 1: Comparación del DIGRA que tiene la Fórmula IV con dos corticosteroides y un AINE en el tratamiento de la inflamación del segmento anterior

1. Introducción

Los procesos inflamatorios tienen un origen multidimensional, y se caracterizan por complejos eventos celulares y moleculares que implican numerosos componentes, de los cuales ninguno ha sido identificado. Las prostaglandinas se encuentran entre estos mediadores y juegan un papel importante en ciertas formas de inflamación ocular. La paracentesis de la cámara anterior en el ojo de conejo induce una reacción inflamatoria debida a la desorganización de la barrera hemato-acuosa ("BAB"), que está mediada, al menos en parte, por la prostaglandina E₂ [Referencias 1 -3 de más abajo]. La administración intraocular o tópica de PGE₂ desorganiza la BAB. [Referencia 4, de más abajo]. El programa de tratamiento adoptado en este estudio fue similar al programa de tratamiento clínico con AINE (Ocufen) utilizado por los cirujanos para los pacientes antes de la cirugía de cataratas. Los autores de la presente invención investigaron un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("BOL-303242-X", compuesto que tiene la Fórmula IV anterior) a diferentes dosis en un modelo de paracentesis de conejo que evalúa los niveles de biomarcadores acuosos, y la actividad MPO del iris-cuerpo ciliar en comparación con vehículo, dexametasona, loteprednol y flurbiprofeno.

2. Métodos

2.1 Fármacos y materiales

2.1.1. Artículos de ensayo

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

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

Visumetazona[®] (Formulación tópica de Dexametasona al 0,1%), lote T253, Visufarma, Roma, Italia.

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

Ocufeno[®] (Formulación tópica de Flurbiprofeno al 0,03%), lote E45324, Allergan, Westport, Irlanda.

2.2 Animales

Especie: Conejo

Raza: New Zealand

Fuente: Morini (Reggio Emilia, Italia)

Sexo: Macho

Edad al Inicio del experimento: 10 semanas.

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

Número total de animales: 28

Identificación: marcas auriculares con un código alfanumérico (esto es, A1 significa artículo de ensayo A y animal 1).

Justificación: El conejo es una especie no de roedor convencional utilizada en estudios farmacodinámicos. El número de animales utilizados en este estudio es, a juicio de los investigadores implicados, el número mínimo necesario para llevar a cabo de manera apropiada este tipo de estudio y está en consonancia con las pautas reguladoras en todo el mundo.

Aclimatación/Cuarentena: Tras su llegada, un miembro del personal veterinario evaluó los animales en cuanto a su estado de salud general. Transcurrieron siete días entre la recepción del animal y el comienzo del experimento con

el fin de que los animales se aclimataran al entorno del laboratorio y de observarlos para determinar el desarrollo de enfermedades infecciosas.

Manejo animal: Todos los animales se alojaron en una sala limpia y desinfectada, con una temperatura (22±1°C), y una humedad (relativa, 30%) constantes y con un ciclo de luz-oscuridad constante (luz entre 8.00 y 20.00). Tuvieron disponibles alimento comercial y agua potable *ad libitum*. Sus pesos corporales se midieron inmediatamente antes del experimento (Tabla T-1). Todos los animales tenían un peso corporal dentro de la parte central de la curva de distribución de peso corporal (10%). Se colocaron cuatro conejos con animales de edad y peso similares del mismo proveedor debido a que tres de ellos mostraron síntomas de inflamación ocular y uno murió después de su llegada.

Disposiciones en materia de bienestar animal: Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las pautas ARVO (Asociación for Research in Vision and Ophthalmology) sobre la utilización de animales en investigación. No existe ningún sistema de ensayo alternativo que se haya validado adecuadamente para permitir la sustitución del uso de animales vivos en este estudio. Se han realizado todos los esfuerzos para obtener la máxima cantidad de información a la vez que se reducía al mínimo el número de animales requeridos para este estudio. Hasta donde saben los autores de la presente invención, este estudio no es innecesario ni repetitivo. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC) de la Universidad de Catania y cumple las normas aceptables en materia de bienestar animal.

2.3 Preparaciones experimentales

2.3.1 Diseño del estudio y aleatorización

Se distribuyeron al azar los 28 conejos en 7 grupos (4 animales/cada uno) como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 8

Grupo	Núm. de Conejos	Tratamiento	Observaciones y mediciones	Terminación y análisis	
I	4	CTR	50 µl gotas a 180, 120, 90, y 30 min antes de la primera paracentesis, y a 15, 30, 90 min después de la primera paracentesis.	Terminación inmediatamente después de la segunda paracentesis.	
II	4	BOL al 1,5%			
III	4	BOL al 0,5%			
IV	4	BOL al 0,1%		Paracentesis a 0 y 2 horas.	Humor acuoso recogido para las mediciones de PGE ₂ , proteína, leucocitos y LTB ₄ .
V	4	LE al 0,5%			
VI	4	Dex al 0,1%			
VII	4	F al 0,03%			Iris-cuerpo ciliar recogidos para la medición de la actividad MPO.

CTR=vehículo; BOL=BOL-303242-X; LE=etabonato de loteprednol; Dex=dexametasona; F=flurbiprofeno

A cada artículo de ensayo se le asignó al azar una letra de la A a la G

- A = Vehículo (PEG3350 al 10%/Tween 80 al 1%/PB pH 7,00)
- B = Ocufero (Flurbiprofeno al 0,03%)
- C = Visumetazona (Dexametasona al 0,1 %)
- D = Lotemax (Etabonato de loteprednol al 0,5%)
- E = BOL-303242-X al 0,1% (1 mg/g)
- F = BOL-303242-X al 0,5% (5 mg/g)
- G = BOL-303242-X al 1% (10 mg/g)

2.3.2 Preparación de reactivos para el análisis de MPO

2.3.2.1 Tampón fosfato (5 0mM; pH=6)

Se disolvieron 3,9 g de NaH₂PO₄ 2H₂O en un matraz volumétrico hasta 500 ml con agua. El pH se ajustó a pH=6 con

NaOH 3N.

2.3.2.2 Bromuro de Hexadeciltrimetilamonio (0,5%)

Se disolvieron 0,5 g de bromuro de hexadeciltrimetilamonio en 100 ml de tampón fosfato.

2.3.2.3 Disolución de o-dianisidina 2HCl (0,0167%)/H₂O₂ (0,0005%)

La solución se preparó de nuevo. Se diluyeron 10 microlitros de H₂O₂ (30% p/p) hasta 1 ml con agua (disolución A). Se disolvieron 7,5 mg de o-dianisidina 2HCl en 45 ml de tampón fosfato y se añadieron 75 µl de disolución A.

2.4 Protocolos Experimentales

2.4.1 Tratamiento de los animales y recogida de muestras

Cada conejo se colocó en un dispositivo de retención y se etiquetaron con el código alfanumérico. Las formulaciones se instilaron (50 µl) en el saco conjuntival de ambos ojos 180, 120, 90 y 30 min antes de la primera paracentesis; a continuación 15, 30, 90 min después de la primera paracentesis. Para llevar a cabo la primera paracentesis los animales se anestesiaron mediante inyección intravenosa de 5 mg/kg de Zoletil[®] (Virbac; 2,5 mg/kg de tiletamina HCl y 2,5 mg/kg de zolazepam HCl) y se administró una gota de anestésico local (Novesina[®], Novartis) en el ojo. La paracentesis de la cámara anterior se llevó a cabo con una aguja 26 G unida a una jeringa de tuberculina; la aguja se introdujo en la cámara anterior a través de la córnea, teniendo cuidado de no lesionar los tejidos. Dos horas después de la primera paracentesis, los animales se sacrificaron con 0,4 ml de Tanax[®] (Intervet International B.V.) y se llevó a cabo la segunda paracentesis. Se retiraron aproximadamente 100 µl de humor acuoso en la segunda paracentesis. El humor acuoso se repartió inmediatamente en cuatro alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su análisis. A continuación ambos ojos se enuclearon y se escindió cuidadosamente el iris-cuerpo ciliar, se colocó en tubos de polipropileno, y se almacenó a -80°C hasta su análisis.

2.4.2 Medición del diámetro pupilar

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

2.4.3 Evaluación clínica

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

0 = normal

1 = discreta dilatación del iris y los vasos conjuntivales

2 = moderada dilatación del iris y los vasos conjuntivales

3 = intensa hiperemia iridal con flare en la cámara anterior

4 = intensa hiperemia iridal con flare en la cámara anterior y presencia de exudados fibrinosos.

2.4.4 Medición de prostaglandina E₂ (PGE₂)

Para la determinación cuantitativa de PGE₂ en el humor acuoso los autores de la presente invención utilizaron el kit de Inmunoanálisis de PGE₂ (R&D Systems; Núm. Cat. KGE004; Núm. Lote 240010). Se diluyeron 11 µl o 16 µl de humor acuoso hasta 110 µl o 160 µl con la disolución de diluyente del calibrador proporcionada con el kit. Se cargaron 100 µl de las muestras y de los patrones en una placa de 96 pocillos y se registraron en una disposición en placa. Las muestras se trataron después del procedimiento de análisis descrito en el kit. Se utilizó un lector de microplaca (GDV, Italia; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 450 nm (corrección de la longitud de onda a 540 nm) para realizar el calibrado y analizar las muestras.

2.4.5 Medición de proteína

Para la determinación de la concentración de proteína en el humor acuoso, los autores de la presente invención utilizaron el Kit de Cuantificación de Proteína (Fluka; Núm. Cat. 77371; Núm. Lote 1303129). Se diluyeron cinco microlitros de humor acuoso hasta 100 µl con agua. Se cargaron 20 µl de muestras y de patrones en una placa de y se registraron en una disposición en placa. Las muestras se trataron siguiendo el procedimiento de análisis descrito en el kit. Se utilizó un lector de microplaca (GDV, Italia; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 670 nm para realizar el calibrado y el análisis de las muestras.

2.4.6 Medición de leucocitos (PMN)

Para la determinación del número de leucocitos los autores de la presente invención utilizaron un hemocitómetro (Cámara de Neubauer Mejorada; Bright-line, Hausser Scientific) y un microscopio Polyvar 2 (Reichert-Jung).

2.4.7 Medición de leucotrieno B₄ (LTB₄)

Para la determinación cuantitativa de la concentración de LTB₄ en el humor acuoso los autores de la presente invención utilizaron el kit de Inmunoanálisis de LTB₄ (R&D Systems; Núm. Cat. KGE006; Núm. Lote 243623). Se diluyeron 11 µl de humor acuoso hasta 110 µl con la disolución de diluyente del calibrador proporcionada con el kit. Se cargaron 100 µl de muestras y de patrones en una placa de 96 pocillos y se registraron en una disposición en placa. Las muestras se trataron después del procedimiento de análisis descrito en el kit. Se utilizó un lector de microplaca (GDV, Italia; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 450 nm (corrección de longitud de onda a 540 nm) para llevar a cabo el calibrado y el análisis de las muestras.

2.4.8 Medición de mieloperoxidasa (MPO)

Se midió la actividad de MPO como han descrito previamente Williams et al. [5] Se secaron cuidadosamente el iris-cuerpos ciliares, se pesaron y se sumergieron en 1 ml de disolución de bromuro de hexadeciltrimetilamonio. A continuación, las muestras se sometieron a sonicación durante 10 seg sobre hielo por medio de un homogeneizador de ultrasonidos (HD 2070, Bandelin electronic), se congelaron-descongelaron tres veces, se sometieron a sonicación durante 10 seg y se centrifugaron a 14.000 g durante 10 min para eliminar los desechos celulares. Se diluyó una alícuota del sobrenadante (40-200 µl) hasta 3 ml con la disolución de *o*-dianisidina 2HCl/H₂O₂. El cambio en la absorbancia a 460 nm se controló continuamente durante 5 min por medio de un espectrofotómetro (UV/Vis Spectrometer Lambda EZ 201; PerkEn Elmer). Se determinó la pendiente de la línea (Δ/min) para cada muestra y se utilizó para calcular el número de unidades de MPO en el tejido como sigue:

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

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

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

2.5 Análisis de los datos

El diámetro pupilar, PGE₂, proteína, PMN, y MPO se expresaron como la media \pm ETM. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando un ANOVA de una vía seguido de un ensayo post hoc Newman-Keuls. La puntuación clínica se expresó como el % de ojos y el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando un ensayo Kruskal-Wallis seguido de Dunn post hoc. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa en ambos casos. Se utilizó el programa Prism 4 (GraphPad Software, Inc.) para el análisis y los gráficos.

3. Resultados

3.1 Medición del diámetro pupilar

Los datos brutos se presentan en las Tablas T-2 y T-3. No se encontró significación estadística entre CRT y todos los tratamientos.

3.2 Evaluación clínica

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

3.3 Medición de prostaglandina E₂ (PGE₂)

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

3.4 Medición de proteína

Los datos brutos se presentan en las Tablas T-8 y T-9. Se ha encontrado una significación estadística para los tratamientos con F al 0,03% y BOL al 1,5% vs CTR con $p < 0,001$, y BOL al 0,5% vs CTR con $p < 0,05$.

3.5 Medición de leucocitos (PMN)

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

3.6 Medición de leucotrieno B₄ (LTB₄)

5 Todas las muestras estuvieron bajo el límite de cuantificación (aproximadamente 0,2 ng/ml) del análisis.

3.7 Medición de mieloperoxidasa (MPO)

10 Los datos brutos se presentan en las Tablas T-12 y T-13. Se ha descubierto una significación estadística para todos los tratamientos vs CTR con $p < 0,01$ para F al 0,03%, y $p < 0,001$ para Dex al 0,1%, LE al 0,5%, BOL al 0,5%, BOL al 1% y BOL al 1,5%.

4. Discusión

15 Las conclusiones preliminares de los datos generados son:

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

20 No hubo una dosis-respuesta profunda para BOL-303242-X, quizás porque los autores de la presente invención están a la eficacia máxima o a la máxima exposición al fármaco a estas dosis. No obstante, los resultados demuestran que BOL-303242-X es un fármaco anti-inflamatorio tan eficaz como algunos de los esteroides o AINES de la técnica anterior comúnmente aceptados. Algunos otros datos muy preliminares (no mostrados) sugieren que BOL-303242-X no tiene algunos de los efectos secundarios de los corticosteroides.

5. Referencias

- 30 1. Eakins KE (1977). Prostaglandin and non prostaglandin-mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. *Exp. Eye Res.*, Vol. 25, 483-498.
2. Neufeld AH, Sears ML (1973). The site of action of prostaglandin E2 on the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Exp. Eye Res.*, Vol. 17, 445-448.
- 35 3. Unger WG, Cole DP, Hammond B (1975). Disruption of the blood-aqueous barrier following paracentesis in the rabbit. *Exp. Eye Res.*, Vol. 20, 255-270.
4. Stjernschantz J (1984). Autacoids and Neuropeptides. En: Sears, ML (ed.) *Pharmacology of the Eye*. Springer-Verlag, New York, pp. 311-365.
5. Williams RN, Paterson CA, Eakins KE, Bhattacharjee P (1983) Quantification of ocular inflammation: evaluation of polimorfonuclear leukocyte infiltration by measuring myeloperoxidase activity. *Curr. Eye Res.*, Vol. 2, 465-469.

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

ID Conejo	Sexo	Peso corporal (g)
A1	M	2090
A2	M	2140
A3	M	2100
A4	M	2320
B1	M	2270
B2	M	2190
B3	M	2340
B4	M	2300
C ₁	M	2160
C ₂	M	2160
C ₃	M	2280
C ₄	M	2400
D1	M	2220

ES 2 425 178 T3

ID Conejo	Sexo	Peso corporal (g)
D2	M	2200
D3	M	2180
D4	M	2260
E1	M	2170
E2	M	2330
E3	M	2350
E4	M	2300
F1	M	2190
F2	M	2240
F3	M	2120
F4	M	2200
G1	M	2410
G2	M	2270
G3	M	2310
G4	M	2130
Media \pm D.T.		2236,8 \pm 89,2

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

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	$\Delta(T3 - T1)$
CTR	A1	DX	6,0	5,5	4,0	-2,0
		SX	5,5	5,5	4,0	-1,5
	A2	DX	6,0	6,5	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
	A3	DX	6,5	6,5	5,0	-1,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	A4	DX	6,0	6,5	5,0	-1,0
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
F al 0,03%	B1	DX	5,0	6,0	4,0	-1,0
		SX	5,0	6,0	3,5	-1,5
	B2	DX	7,0	6,5	5,5	-1,5
		SX	6,0	7,0	5,0	-1,0
	B3	DX	6,0	6,5	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,5	6,0	0,0
	B4	DX	5,5	6,0	5,5	0,0
		SX	6,0	5,5	5,0	-1,0
Dex al 0,1%	C ₁	DX	6,0	5,5	5,5	-0,5
		SX	7,0	6,5	5,5	-1,5

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	$\Delta(T3 - T1)$
	C ₂	DX	5,5	6,5	6,0	0,5
		SX	5,5	6,0	5,5	0,0
	C ₃	DX	6,5	6,0	4,5	-2,0
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	C ₄	DX	6,5	7,0	6,0	-0,5
		SX	7,0	7,5	6,5	-0,5
LE al 0,5%	D1	DX	6,0	6,0	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,0	5,0	-1,0
	D2	DX	6,5	6,5	5,5	-1,0
		SX	6,5	6,5	5,5	-1,0
	D3	DX	6,0	6,0	6,0	0,0
		SX	6,5	6,5	6,0	-0,5
	D4	DX	6,5	6,5	6,0	-0,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
BOL al 0,1%	E1	DX	6,5	6,5	5,0	-1,5
		SX	6,5	6,5	6,0	-0,5
	E2	DX	6,5	7,0	5,0	-1,5
		SX	6,5	7,0	6,0	-0,5
	E3	DX	7,0	7,0	6,0	-1,0
		SX	7,5	7,5	6,5	-1,0
	E4	DX	7,0	6,5	5,5	-1,5
		SX	7,0	7,0	5,5	-1,5
BOL al 0,5%	F1	DX	8,0	8,0	6,5	-1,5
		SX	8,0	8,0	6,5	-1,5
	F2	DX	7,0	7,0	6,5	-0,5
		SX	7,0	7,0	6,0	-1,0
	F3	DX	7,5	7,5	7,0	-0,5
		SX	8,0	8,0	7,0	-1,0
	F4	DX	7,0	7,0	6,0	-1,0
		SX	7,5	7,0	6,5	-1,0
BOL al 1%	G1	DX	6,0	6,0	5,5	-0,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	G2	DX	6,0	6,5	5,0	-1,0
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	$\Delta(T3 - T1)$
	G3	DX	6,5	7,0	5,5	-1,0
		SX	6,5	7,0	5,0	-1,5
	G4	DX	6,5	6,5	6,0	-0,5
		SX	6,5	6,0	6,0	-0,5

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

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

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

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica			
			-180 min	-5 min	+115 min	
CTR	A1	DX	0	1	3	
		SX	0	1	3	
	A2	DX	0	0	2	
		SX	0	0	2	
	A3	DX	0	0	3	
		SX	0	0	3	
	A4	DX	0	0	3	
		SX	0	0	3	
F al 0,03%	B1	DX	0	0	2	
		SX	0	0	2	
	B2	DX	0	0	2	
		SX	0	0	2	
	B3	DX	0	0	2	
		SX	0	0	2	
	B4	DX	0	0	2	
		SX	0	0	2	
	Dex al 0,1%	C ₁	DX	0	0	1
			SX	0	0	1
		C ₂	DX	0	0	1

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica		
			-180 min	-5 min	+115 min
		SX	0	0	1
	C ₃	DX	0	1	3
		SX	0	1	3
	C ₄	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
LE al 0,5%	D1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	D2	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	D3	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	D4	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
BOL al 0,1%	E1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	E2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	E3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	E4	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
BOL al 0,5%	F1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	F2	DX	0	0	1
		SX	0	0	2
	F3	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	F4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
BOL al 1%	G1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G3	DX	0	0	2

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica		
			-180 min	-5 min	+115 min
		SX	0	0	2
	G4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2

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

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

5

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

Tratamiento	Muestra	PGE ₂ (ng/ml)
CTR	2-A1-DX	3,81
	2-A1-SX	2,91
	2-A2-DX	4,77
	2-A2-SX	¹ N/A
	2-A3-DX	1,46

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	Muestra	PGE ₂ (ng/ml)
	2-A3-SX	3,00
	2-A4-DX	1,87
	2-A4-SX	1,88
F al 0,03%	2-B1-DX	1,04
	2-B1-SX	0,75
	2-B2-DX	0,85
	2-B2-SX	1,11
	2-B3-DX	2,11
	2-B3-SX	0,93
	2-B4-DX	0,61
	2-B4-SX	2,11
Dex al 0,1%	2-C ₁ -DX	2,51
	2-C ₁ -SX	N/A
	2-C ₂ -DX	2,32
	2-C ₂ -SX	N/A
	2-C ₃ -DX	2,10
	2-C ₃ -SX	3,03
	2-C ₄ -DX	2,32
	2-C ₄ -SX	1,30
LE al 0,5%	2-D1-DX	² N/D
	2-D1-SX	N/D
	2-D2-DX	N/D
	2-D2-SX	0,23
	2-D3-DX	N/D
	2-D3-SX	0,68
	2-D4-DX	N/D
	2-D4-SX	1,10
BOL al 0,1%	2-E1-DX	1,62
	2-E1-SX	1,88
	2-E2-DX	2,15
	2-E2-SX	0,70
	2-E3-DX	1,34
	2-E3-SX	1,03
	2-E4-DX	N/D
	2-E4-SX	N/D

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	Muestra	PGE ₂ (ng/ml)
BOL al 0,5%	2-F1-DX	2,31
	2-F1-SX	2,59
	2-F2-DX	N/D
	2-F2-SX	0,53
	2-F3-DX	0,75
	2-F3-SX	0,80
	2-F4-DX	1,62
	2-F4-SX	1,09
BOL al 1%	2-G1-DX	0,50
	2-G1-SX	1,87
	2-G2-DX	1,71
	2-G2-SX	4,04
	2-G3-DX	1,11
	2-G3-SX	3,78
	2-G4-DX	N/D
	2-G4-SX	N/D
¹ N/A = no asequible		
² N/D = no detectable, bajo el límite de cuantificación		

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

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

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

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
CTR	2-A1-DX	50,24
	2-A1-SX	53,51
	2-A2-DX	28,73
	2-A2-SX	¹ N/A
	2-A3-DX	40,09
	2-A3-SX	30,84
	2-A4-DX	41,79

5

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
	2-A4-SX	30,35
F al 0,03%	2-B1-DX	20,78
	2-B1-SX	28,80
	2-B2-DX	N/A
	2-B2-SX	23,41
	2-B3-DX	20,21
	2-B3-SX	17,53
	2-B4-DX	15,12
	2-B4-SX	20,52
Dex al 0,1%	2-C ₁ -DX	31,31
	2-C ₁ -SX	N/A
	2-C ₂ -DX	31,81
	2-C ₂ -SX	N/A
	2-C ₃ -DX	35,95
	2-C ₃ -SX	37,15
	2-C ₄ -DX	32,12
	2-C ₄ -SX	32,40
LE al 0,5%	2-D1-DX	36,14
	2-D1-SX	39,10
	2-D2-DX	34,69
	2-D2-SX	26,10
	2-D3-DX	26,30
	2-D3-SX	28,16
	2-D4-DX	40,90
	2-D4-SX	39,85
BOL al 0,1%	2-E1-DX	34,87
	2-E1-SX	34,41
	2-E2-DX	31,14
	2-E2-SX	22,82
	2-E3-DX	29,46
	2-E3-SX	31,69
	2-E4-DX	35,70
	2-E4-SX	49,25
BOL al 0,5%	2-F1-DX	33,98
	2-F1-SX	33,65

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
	2-F2-DX	19,99
	2-F2-SX	27,11
	2-F3-DX	19,72
	2-F3-SX	36,35
	2-F4-DX	27,71
	2-F4-SX	32,24
BOL al 1%	2-G1-DX	20,99
	2-G1-SX	21,48
	2-G2-DX	15,11
	2-G2-SX	20,28
	2-G3-DX	20,94
	2-G3-SX	21,89
	2-G4-DX	20,03
	2-G4-SX	30,76
¹ N/A = no asequible		

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

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

Tabla T-10 Datos brutos del número de PMN en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis

Tratamiento	Muestra	PMN (número/ μ l)
CTR	2-A1-DX	90
	2-A1-SX	80
	2-A2-DX	70
	2-A2-SX	¹ N/A
	2-A3-DX	70
	2-A3-SX	80
	2-A4-DX	50
	2-A4-SX	40
F al 0,03%	2-B1-DX	50
	2-B1-SX	40
	2-B2-DX	N/A

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	Muestra	PMN (número/ μ l)
	2-B2-SX	20
	2-B3-DX	10
	2-B3-SX	40
	2-B4-DX	30
	2-B4-SX	20
Dex al 0,1%	2-C ₁ -DX	20
	2-C ₁ -SX	N/A
	2-C ₂ -DX	20
	2-C ₂ -SX	N/A
	2-C ₃ -DX	50
	2-C ₃ -SX	40
	2-C ₄ -DX	20
	2-C ₄ -SX	30
LE al 0,5%	2-D1-DX	N/A
	2-D1-SX	N/A
	2-D2-DX	40
	2-D2-SX	20
	2-D3-DX	20
	2-D3-SX	30
	2-D4-DX	40
	2-D4-SX	20
BOL al 0,1%	2-E1-DX	N/A
	2-E1-SX	20
	2-E2-DX	40
	2-E2-SX	50
	2-E3-DX	20
	2-E3-SX	20
	2-E4-DX	20
	2-E4-SX	N/A
BOL al 0,5%	2-F1-DX	40
	2-F1-SX	20
	2-F2-DX	20
	2-F2-SX	10
	2-F3-DX	10
	2-F3-SX	10
	2-F4-DX	20

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	Muestra	PMN (número/μl)
	2-F4-SX	40
BOL al 1%	2-G1-DX	30
	2-G1-SX	20
	2-G2-DX	30
	2-G2-SX	40
	2-G3-DX	20
	2-G3-SX	30
	2-G4-DX	40
	2-G4-SX	20

¹N/A = no asequible

Tabla T-11 Número de PMN en muestras de humor acuoso recogidas en la segunda paracentesis (Media ± DTM).

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

5 Tabla T-12 Datos brutos de la actividad MPO en muestras de iris-cuerpo ciliar recogidas después de la segunda paracentesis.

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	¹ Volumen (μl)	² Δ/min	MPO Unidad/g
CTR	A1-DX	41,7	40	0,021	1,11
	A1-SX	42,3	40	0,024	1,26
	A2-DX	46,6	40	0,039	1,85
	A2-SX	40,5	40	0,037	2,02
	A3-DX	48,9	40	0,075	3,39
	A3-SX	51,1	40	0,049	2,12
	A4-DX	36,6	40	0,013	0,79
	A4-SX	38,8	40	0,019	1,08
F al 0,03%	B1-DX	39,5	100	0,049	1,10
	B1-SX	42,7	100	0,082	1,70
	B2-DX	34,1	100	0,013	0,34
	B2-SX	36,6	100	0,031	0,75
	B3-DX	45,6	100	0,038	0,74
	B3-SX	38,0	100	0,027	0,63
	B4-DX	40,1	100	0,033	0,73

ES 2 425 178 T3

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	¹ Volumen (µl)	² Δ/min	MPO Unidad/g
	B4-SX	42,6	100	0,061	1,27
Dex al 0,1%	C ₁ -DX	36,4	100	0,029	0,71
	C ₁ -SX	45,8	100	0,031	0,60
	C ₂ -DX	42,9	100	0,064	1,32
	C ₂ -SX	42,7	100	0,023	0,48
	C ₃ -DX	43,0	100	0,019	0,39
	C ₃ -SX	46,8	100	0,024	0,45
	C ₄ -DX	42,3	100	0,023	0,48
	C ₄ -SX	36,1	100	0,021	0,51
LE al 0,5%	D1-DX	38,9	200	0,026	0,30
	D1-SX	44,7	200	0,053	0,51
	D2-DX	35,9	200	0,067	0,81
	D2-SX	40,7	200	0,055	0,60
	D3-DX	46,3	200	0,076	0,73
	D3-SX	41,9	200	0,096	1,01
	D4-DX	46,7	³ N/A	N/A	N/A
	D4-SX	32,9	N/A	N/A	N/A
BOL al 0,1%	E1-DX	43,6	100	0,051	1,04
	E1-SX	37,2	100	0,042	1,00
	E2-DX	32,6	100	0,042	1,14
	E2-SX	37,4	100	0,045	1,06
	E3-DX	36,2	100	0,050	1,22
	E3-SX	45,1	100	0,031	0,61
	E4-DX	30,4	100	0,036	1,05
	E4-SX	42,3	100	0,031	0,65
BOL al 0,5%	F1-DX	45,8	100	0,044	0,85
	F1-SX	38,2	100	0,040	0,93
	F2-DX	34,9	100	0,031	0,79
	F2-SX	42,0	100	0,049	1,03
	F3-DX	39,1	100	0,033	0,75
	F3-SX	40,6	100	0,034	0,74
	F4-DX	36,2	100	0,022	0,54
	F4-SX	39,5	100	0,026	0,58
BOL al 1%	G1-DX	32,4	100	0,024	0,66
	G1-SX	43,1	100	0,033	0,68

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	¹ Volumen (µl)	² Δ/min	MPO Unidad/g
	G2-DX	30,6	100	0,017	0,49
	G2-SX	39,9	100	0,018	0,40
	G3-DX	41,3	100	0,016	0,34
	G3-SX	44,9	100	0,052	1,02
	G4-DX	36,6	100	0,013	0,31
	G4-SX	36,9	100	0,018	0,43

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

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

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

- 5 Ensayo 2: Efecto de BOL-303242-X sobre la inhibición de la expresión de citoquina inducida por IL-1β en células epiteliales de córnea humana

1. Antecedentes/Razonamiento:

- 10 Los niveles de citoquinas asociados con las células inmunitarias son indicaciones directas de la actividad de estas células en condiciones de inflamación. 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 citoquina inducida por IL-1β en células epiteliales de córnea humana ("CECH").

- 15 1. Propósito

Determinar los efectos de BOL-303242-X sobre la expresión de citoquina estimulada por IL-1β en células epiteliales de córnea humana primarias utilizando un kit Luminex de 30 citoquinas. Se utilizó dexametasona como control.

- 20 3. Diseño experimental

- 25 Se sembraron CECH primarias en placas de 24 pocillos. Después de 24 h, las células se trataron con vehículo, IL-1β, IL-1β + dexametasona, o IL-1β + BOL-303242-X en medio EpiLife básico durante 18 h (Tabla T-14). Cada tratamiento se llevó a cabo por triplicado. Los medios se recogieron y se utilizaron para la determinación del contenido de citoquina utilizando un kit Luminex de 30 citoquinas. Se determinó la viabilidad celular por medio del análisis 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 X)	Control (0,1% DMSO)	Medios para análisis Luminex; células para viabilidad celular
2		10 ng/ml IL-1β	
3		10 ng/ml IL-1β + dexametasona 1 nM	
4		10 ng/ml IL-1β + dexametasona 10 nM	

Grupo*	Día 1	Día 2: las células se trataron con los agentes de ensayo en medio EpiLife básico durante 18 h	Día 3
5		10 ng/ml IL-1 β + dexametasona 100 nM	
6		10 ng/ml IL-1 β + dexametasona 1 μ M	
7	10 ⁵ /pocillo en 0,5 ml de medio) en medio EpiLife	10 ng/ml IL-1 β + dexametasona 10 μ M	Análisis
8		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 1 nM	
9		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 10 nM	
10		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 100 nM	
11		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 1 μ M	
12		10 ng/ml IL-1 β + BOL-303242-X 10 μ M	
*pocillos por triplicado por grupo			

Dexametasona:

5 Número de Lote: 016K14521
 PM de Origen: 392,46
 Origen: Razón PM Total = 1,0

BOL-303242-X:

10 Número de Lote: 6286
 PM Origen: 462,48
 Origen: Razón PM Tota = 1,0

4. Análisis de los datos

15 Se utilizó la intensidad de fluorescencia media (IFM) para obtener la concentración de cada una de las citoquinas en pg/ml basándose en la curva patrón de cada citoquina analizada por medio de Luminex. Se utilizó el intervalo lineal de la curva patrón para cada citoquina para la determinación de la concentración de citoquina. Se promediaron valores por duplicado de cada muestra. Los datos se expresan como la media \pm DT. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando un ensayo de ANOVA de una vía-Dunnett, y P < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

5. Resultados

25 No se observó ningún efecto estadísticamente significativo sobre la actividad celular (medida por medio del análisis alamarBlue) con los diferentes tratamientos.

30 Se detectaron cantidades sustanciales de 16 de las 30 citoquinas sometidas a ensayo en este estudio y 13 de las 14 citoquinas detectadas se estimularon por medio de 10 ng/ml de IL-1 β (Tabla T-14). La IL-1 β se excluyó del análisis porque era el estímulo. La IL-1ra se excluyó porque la IFM no estuvo en el intervalo patrón.

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

35 BOL-303242-X también inhibió significativamente la producción de G-CSF estimulada por IL-1 β con mayor potencia en comparación con la dexametasona, y se observó un efecto inhibitor significativo a 10 μ g/ml por BOL-303242-X mientras no se observó un efecto significativo por la dexametasona sobre esta citoquina (Fig. 2).

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

45 6. Conclusión

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

Tabla T-14

Inhibición de la producción de citoquina estimulada por IL-1 β por dexametasona y BOL-303242-X en células epiteliales de córnea humana primarias												
Citoquinas detectadas *	Estimuladas por IL-1 β (10 ng/ml)	Inhibidas por dexametasona (μ M)					Inhibidas por BOL-303242-X (μ M)					
		0,0 01	0,0 1	0,1	1	10	0,0 01	0,0 1	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	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	X
MIP-1 α												
MIP-1 β	X											
RANTES	X				X	X						
TGF- α	X		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. Se excluyó IL-1 β del análisis porque era el estímulo. Se excluyó IL-1ra porque la IFM estaba fuera del intervalo de los patrones.

10 Ensayo 3: Evaluación del efecto de Bol-303242-X tópico, administrado unilateralmente cuatro veces al día, sobre la presión intraocular en conejos Blancos New Zealand durante 33 días

Introducción

15 El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de BOL-303242-X tópico sobre la presión intraocular (PIO) Conejos Blancos New Zealand cuando se administra en los ojos derechos cuatro veces al día durante 33 días. La dosificación se interrumpió después de 31 días debido a las elevadas tasas de mortalidad y al suministro limitado de artículos de ensayo. El protocolo se adjunta como Apéndice 1.

20 Materiales y métodos

Artículos de ensayo

Se identificaron tres artículos de ensayo como sigue:

- 25 10 mg/g de Suspensión Oftálmica de BOL-303242-X (Lote Núm. 2676-MLC-270)
- 5 mg/g de Suspensión Oftálmica de BOL-303242-X (Lote Núm. 2676-MLC-270)
- 1 mg/g de Suspensión Oftálmica de BOL-303242-X (Lote Núm. 2676-MLC-270)

30 También se proporcionaron un control negativo (solución salina equilibrada (SSE), B. Braun Medical Inc., Lote Núm. J6N011, exp. 10/08), y un control positivo (suspensión oftálmica de dexametasona al 0,1% (Maxidex[®], Alcon Laboratories, Inc., Lote Núm. 114619F, exp. 01/09)). Las formulaciones se proporcionaron en una forma lista para su uso y se almacenaron a la temperatura ambiente. Las suspensiones se sacudieron antes de las administraciones de

la dosis para re-suspenderlas.

Sistema de Ensayo Animales

5 Se obtuvieron 75 conejos Blancos New Zealand hembra de The Rabbit Source (Ramona, CA). Los animales tenían 6-8 semanas de edad en el momento del inicio de entrenamiento de la PIO, y pesaban 1,38-2,05 kg en el momento de la aleatorización. El protocolo especificó que los animales pesarían al menos 1,5-2,5 kg; esta desviación no tenía efecto sobre el resultado del estudio. Los animales fueron identificados por etiquetas auriculares y tarjetas en las jaulas.

Manejo Animal

15 Tras la llegada, los animales se examinaron para asegurar que estaban sanos y se pusieron en cuarentena durante 10 días antes de su ubicación en el estudio. Al final del período de cuarentena, los animales se examinaron de nuevo para determinar los parámetros de salud y para determinar cualquier anomalía oftálmica anatómica. La cuarentena se realizó de acuerdo con el procedimiento de funcionamiento interno.

20 Los animales se alojaron en jaulas de acero inoxidable, colgantes, individuales. El alojamiento y la higienización se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento de funcionamiento interno.

25 Se proporcionaron animales Teklad Certified Global High Fiber Rabbit Diet. la certificación de la dieta y el análisis fueron proporcionados por el proveedor, Harlan Teklad. No se realizaron análisis fuera de los proporcionados por el fabricante. Se proporcionó a los animales agua potable *ad libitum*. No se tuvo conocimiento de la existencia de 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 de funcionamiento interno.

30 Los parámetros medioambientales se controlaron de acuerdo con el procedimiento de funcionamiento interno. La temperatura ambiente del estudio fue de 18,3-22,22°C con una humedad relativa de 58-77%.

Exámenes pre-tratamiento

35 Antes de la ubicación en el estudio, cada animal fue sometido a un examen oftálmico pre-tratamiento (lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta). Las observaciones se puntuaron de acuerdo con el sistema McDonald Shadduck y se registraron utilizando una hoja de recogida de datos normalizada. Los criterios de aceptación para la ubicación en el estudio fueron los siguientes: Puntuaciones de ≤ 1 para la congestión conjuntival y la hinchazón; puntuaciones de 0 para todas las demás variables de observación.

Adaptación de PIO pre-selección

40 Los 75 conejos fueron sometidos a dos semanas de entrenamiento de PIO para adaptarlos a la medición de la PIO. La PIO se determinó para ambos ojos de cada animal utilizando un pneumatonómetro clásico Medtronic Solan, Modelo 30. Se liberó hidrocloreto de proparacaína al 0,5% (1 gota) en cada ojo antes de la medición de la PIO. Se estableció un curva diurna de dos puntos: se registró la PIO Lunes, Miércoles, y Viernes de cada semana, a las 8 a.m. y 12 p.m., con un intervalo de ± 1 hora para cada una de estas horas. Se registró la hora de las mediciones. Durante las dos semanas de adaptación de PIO, un conejo murió y dos conejos fueron sometidos a eutanasia debido a su escasa salud.

50 Al final de las dos semanas de adaptación, se seleccionaron 50 conejos para la dosificación tópica basada en la consistencia de sus mediciones de PIO en cada momento puntual. Se continuó midiendo la PIO de los conejos seleccionados durante una semana más.

Aleatorización

55 Antes de la administración de las dosis, se pesaron los 50 animales y se asignaron al azar a los cinco grupos de tratamiento. Los grupos de tratamiento se describen en la Tabla T3-1, los animales fueron distribuidos al azar en los grupos de tratamiento de acuerdo con un Cuadrado latino modificado.
Procedimiento de dosificación tópica

60 Los días 1-31, los animales recibieron dosis tópicas del artículo de ensayo apropiado en el ojo derecho. Se administraron las dosis a los animales cuatro veces por día, administrándose las dosis con intervalos de 2 horas. Las dosis se administraron utilizando una pipeta de 50 μ L calibrada. Los párpados se mantuvieron cerrados durante 10 segundos inmediatamente después de la administración de la dosis. Se registró la hora de cada administración de dosis.

5 El protocolo indicó que los animales recibirían dosis cuatro veces al día durante 33 días. Por decisión del patrocinador y del Director del estudio, la administración de las dosis se interrumpió después de 31 días debido a las elevadas tasas de mortalidad y al suministro limitado de artículos de ensayo. Esta desviación no tuvo ningún efecto adverso sobre los resultados del estudio.

Mortalidad/Morbididad

10 Se observó la mortalidad/morbididad de los animales dos veces al día. Los animales que se determinó que estaban moribundos se sometieron a eutanasia con una inyección intravenosa de disolución para eutanasia comercial.

Pesos corporales

15 Los animales se pesaron en la aleatorización.

Mediciones de la presión intraocular

20 Se determinó la presión intraocular ("PIO") para ambos ojos de cada animal los días 3, 5, 10, 12, 16, 18, 22, 24, 26, 30, y 32. La PIO se evaluó con un pneumatonómetro clásico Medtronic Solan, Modelo 30. Se suministró hidrocortisona de proparacaína al 0,5% (1 gota) en cada ojo antes de la medición de la PIO. La PIO se midió los Lunes, Miércoles, y Viernes de cada semana. Se estableció una curva diurna de dos puntos: la PIO se registró a las 8 a.m. y 12 p.m. el Día 3, y a las 8 a.m. y 2 p.m. los días posteriores, con un intervalo de ± 1 hora para cada una de estas horas. Se registró la hora de las mediciones.

Observaciones oftálmicas

25 Los exámenes oftálmicos (lámpara de hendidura) se llevaron a cabo antes de la primera administración de dosis los días 5, 12, 22, 26, y 33. Los descubrimientos oculares se registraron de acuerdo con el sistema de McDonald Shadduck y se registraron utilizando una hoja para la recogida de datos normalizada.

Terminación del estudio

30 Una vez completadas las observaciones oftálmicas finales (Día 33), los animales restantes se devolvieron al vivario.

Análisis estadístico

35 Se preparó la estadística descriptiva para los datos de PIO de cada grupo de tratamiento (ojos derechos e izquierdos por separado) a cada intervalo de medición. La estadística incluyó el número de observaciones ("N"), la media, la desviación típica ("STD"), y el error típico de la media ("ETM"). Los análisis estadísticos se llevaron a cabo sobre los resultados de la PIO utilizando Sistemas de Análisis Estadístico (SAS Institute, Inc., Cary, NC, V8,0). Los parámetros se evaluaron utilizando el Procedimiento de análisis de varianza/GLM seguido de Ensayo del rango Normalizado de Tukey (Tukey, 1985) para las comparaciones post hoc de la media del grupo. El nivel de significación se ajustó a una probabilidad de $p < 0,05$ para todos los procedimientos estadísticos. Las medias de las PIO del grupo se compararon a cada intervalo, comparando por separado los ojos derechos e izquierdos.

40 Los datos de la PIO para los siguientes seis animales se excluyeron de la estadística del grupo: Grupo A, Núms. 3081, 3037, 3068, y 3011; Grupo C, Núm. 3034; y Grupo E, Núm. 3084. Los animales excluidos del Grupo A no mostraron respuesta de PIO a la dosificación con dexametasona, y los animales excluidos del Grupo C y el Grupo E tuvieron datos de PIO alejados.

Establecimiento del bienestar animal

45 Este estudio se llevó a cabo para desarrollar un modelo hipertensivo de presión intraocular en conejos Blancos New Zealand. Se exploraron las alternativas para realizar este estudio; no obstante, para desarrollar apropiadamente el modelo, se requirió un sistema de ensayo de organismo completo. Este estudio se ajustó a todas las políticas de bienestar animal internas y fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales.

Resultados

60 Mortalidad

Los datos de mortalidad se presentan en la Tabla T3-2. Diez conejos murieron o fueron sometidos a eutanasia entre los días 11 y 33, como sigue: Seis de los diez conejos recibieron dosis de dexametasona, uno de los diez conejos recibió dosis de 10 mg/g de BOL-303242-X (0,5 mg/dosis), dos de los diez conejos recibieron dosis de 5 mg/g BOL-

303242-X (0,25 mg/dosis), y uno de los diez conejos recibió dosis de 1 mg/g de BOL-303242-X (0,05 mg/dosis). Se observó que siete conejos tenían diarrea, a menudo descrita como grave y hemorrágica, antes de morir o ser sometidos a eutanasia. No hubo signos de escasa salud para dos conejos que se encontraron muertos. La información adicional sobre la mortalidad observada se muestra en la siguiente tabla.

Grupo	Núm. Conejo	Tratamiento (4 x Día)	Día de la Muerte ⁽¹⁾	Notas registradas
A	3011	Dexametasona al 0,1% (0,05 mg/dosis)	23	Eutanasia debida a diarrea hemorrágica profusa grave. Se observa que está desnutrido y anoréxico.
A	3016	Dexametasona al 0,1% (0,05 mg/dosis)	27	Encontrado muerto. Sin rigor mortis presente.
A	3037	Dexametasona al 0,1% (0,05 mg/dosis)	25	Eutanasia debida a diarrea hemorrágica grave. Se observa deshidratado, letárgico, y caquético.
A	3038	Dexametasona al 0,1% (0,05 mg/dosis)	13	Eutanasia debida a diarrea hemorrágica grave.
A	3068	Dexametasona al 0,1% (0,05 mg/dosis)	25	Eutanasia debida a diarrea hemorrágica grave. Se observa deshidratado, letárgico, y caquético.
A	3086	Dexametasona al 0,1% (0,05 mg/dosis)	27	Eutanasia. Muy enfermo/salud escasa; ojo izquierdo (no tratado) protuberante.
B	3008	10 mg/g BOL-303242-X (0,5 mg/dosis)	11	Encontrado muerto. Se observa el día 9 que tiene diarrea significativa y una descarga amarillenta en el ojo en el que se ha administrado la dosis.
C	3028	5 mg/g BOL-303242-X (0,25 mg/dosis)	17	Eutanasia debida a diarrea grave.
C	3074	5 mg/g BOL-303242-X (0,25 mg/dosis)	33	Eutanasia antes del examen ocular final debido a infección respiratoria. Se observa diarrea el día 26.
D	3010	1 mg/g BOL-303242-X (0,05 mg/dosis)	29	Encontrado muerto.
⁽¹⁾ Día de la eutanasia o encontrado muerto.				

5 Los conejos restantes sobrevivieron hasta el día en el que se completó el estudio (Día 33). Se observó un ratón superviviente al que se había administrado una dosis de 10 mg/g de BOL-303242-X (0,5 mg/dosis) tenía diarrea el Día 18 (Grupo B, Núm. 3048).

10 Observaciones oftálmicas

15 Las observaciones oftálmicas de la lámpara de hendidura se presentan en la Tabla T3-3. Se presenta una clave para las puntuaciones de las observaciones oftálmicas en la Tabla T3-4. Los ojos parecían normales en la mayor parte de las observaciones. Se observó esporádicamente una congestión conjuntival leve (puntuación = 1), la mayor parte en los ojos derechos, sin una asociación consistente con el artículo de ensayo o de control. Los únicos hallazgos distintos fueron una pequeña zona de pigmentación corneal en un ojo izquierdo no tratado (Grupo A, Núm. 3086), una cicatriz corneal localizada en un ojo derecho que ha recibido una dosis de 10 mg/g de BOL-303242-X (Grupo B, Núm. 3083), y una hemorragia subconjuntival en un ojo derecho que recibió una dosis de 1 mg/g de BOL-303242-X (Grupo D, Núm. 3043). Las lesiones corneales observadas podrían estar relacionadas con el procedimiento de pneumotonometría.

Mediciones de la Presión Intraocular

25 La estadística descriptiva para los datos de PIO se presentan en la Tabla T3-5 (ojos izquierdos, a.m.), Tabla T3-6 (ojos derechos, p.m.), Tabla T3-7 (ojos izquierdos, p.m.) y Tabla T3-8 (ojos derechos, p.m.).

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

Para el grupo con dexametasona (Grupo A), la PIO media tanto de los ojos izquierdos como derechos aumentó

bruscamente una vez que comenzó el tratamiento. Este incremento no se observó en las PIO medias de los grupos con BOL-303242-X (Grupos B-D) en ningún punto del estudio. Durante varios días, la PIO media en uno o en ambos ojos del grupo con dexametasona (Grupo A) fue significativamente mayor ($p < 0,05$) que la PIO media en los correspondientes ojos de otros grupos. Esta diferencia fue más común a.m. que p.m., y se produjo en más momentos para los ojos izquierdos no tratados que en los ojos derechos tratados. La PIO media de los ojos que habían recibido dosis de SSE (Grupo E) fue generalmente inferior que la PIO media de los ojos derechos a los que se había administrado BOL-303242-X (Grupos B-D) a.m. pero no p.m. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las PIO medias entre el grupo con SSE y los grupos con BOL-303242-X.

10 Conclusiones

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de BOL-303242-X tópico sobre la presión intraocular (PIO) en conejos blancos New Zealand cuando se administró a los 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 conejo cuatro veces al día hasta 31 días estuvo asociada con una congestión conjuntival leve esporádica. La administración de dosis de dexametasona hasta 31 días se asoció con una tasa de mortalidad mayor (6 muertes por 10 conejos) que la administración de dosis de BOL-303242-X hasta 31 días (por nivel de dosis, 1-2 muertes por 10 conejos). La administración de dosis diarias de suspensiones de BOL-303242-X no incrementó la PIO cuando se comparó con la administración diaria de dexametasona.

Tabla T3-1

Grupos de Tratamiento						
Grupo	Núm.	Tratamiento (4 x Día)	Localización de la Dosis (Ojo Derecho)	Volumen de la Dosis	Nivel de Dosis de Fármaco	Conclusión del estudio Programado ⁽¹⁾
A	10	Dexametasona al 0,1% (Maxidex®)	Tópica	50 µL	0,05 mg/dosis	Día 33
B	10	10 mg/g BOL-303242-X	Tópica	50 µL	0,5 mg/dosis	Día 33
C	10	5 mg/g BOL-303242-X	Tópica	50 µL	0,25 mg/dosis	Día 33
D	10	1 mg/g BOL-303242-X	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 administración de la dosis se llevó a cabo diariamente hasta el Día 31. Los exámenes oftálmicos finales se llevaron a cabo el Día 33.

Tabla T3-2

Mortalidad							
Grupo	Núm.	Tratamiento (4 x Día)	Localización de la Dosis (Ojo Derecho)	Volumen de la Dosis	Nivel de Dosis de Fármaco	Conclusión del Estudio Programado ⁽¹⁾	Mortalidad ⁽²⁾
A	10	Dexametasona al 0,1% (Maxidex®)	Tópica	50 µL	0,05 mg/dosis	Día 33	6/10 ⁽³⁾
B	10	10 mg/g BOL-303242-X	Tópica	50 µL	0,5 mg/dosis	Día 33	1/10 ⁽⁴⁾
C	10	5 mg/g BOL-303242-X	Tópica	50 µL	0,25 mg/dosis	Día 33	2/10 ⁽⁵⁾
D	10	1 mg/g BOL-303242-X	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

ES 2 425 178 T3

Mortalidad							
Grupo	Núm.	Tratamiento (4 x Día)	Localización de la Dosis (Ojo Derecho)	Volumen de la Dosis	Nivel de Dosis de Fármaco	Conclusión del Estudio Programado ⁽¹⁾	Mortalidad ⁽²⁾
N/A = No Aplicable.							
(1) La administración de la dosis se llevó a cabo diariamente hasta el Día 31. Los exámenes oftálmicos finales se llevaron a cabo el Día 33.							
(2) La mortalidad se expresa como el número de animales encontrados muertos o sometidos a eutanasia antes de la conclusión del estudio/número de animales del grupo.							
(3) Un conejo del Grupo A se encontró muerto el Día 27. Cinco conejos del Grupo A se sometieron a eutanasia entre los Días 13 y 27 debido una diarrea grave.							
(4) Un conejo del Grupo B se encontró muerto el Día 11; se observó que tenía diarrea el Día 10.							
(5) Un conejo del Grupo C se sometió a eutanasia el Día 17 debido a diarrea grave. El otro se sometió a eutanasia el Día 33 antes de los exámenes oftálmicos debido a una infección respiratoria.							
(6) Un conejo del Grupo D se encontró muerto el Día 29.							

Tabla T3-3

Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)						
Grupo	Núm. Animal	Tratamiento (4 x Día)	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
A	3016	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5 12,22,26	Congestión Conjuntival AN	1 N/A
A	3081	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	22 5, 12, 26, 33	Congestión Conjuntival AN	1 N/A
A	3086	No Tratado	Izquierdo	26 5, 12, 22	Córnea AN	1 ⁽²⁾ N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5, 12, 22, 26	AN	N/A
A	3037	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5, 12, 22	AN	N/A
A	3006	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
A	3068	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5, 12, 22	AN	N/A
A	3033	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
A	3029	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
A	3011	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22	AN	N/A
		Dexametasona al	Derecho	5, 12, 22	AN	N/A

ES 2 425 178 T3

Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)						
Grupo	Núm. Animal	Tratamiento (4 x Día)	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
		0,1%				
A	3038	No Tratado	Izquierdo	5, 12	AN	N/A
		Dexametasona al 0,1%	Derecho	5, 12	AN	N/A
AN = Apariencia normal. N/A = No Aplicable. Véase la Tabla T3-4 para la clave de puntuaciones de observaciones oftálmicas.						
(1) Las observaciones se realizaron antes de la primera dosis del día.						
(2) Pequeña zona de pigmentación en el centro de la córnea.						
Grupo	Animal No.	Tópica Tratamiento	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
B	3083	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5 5 12,22,26,33	Área de Superficie de implicación de la córnea AN	1 ⁽²⁾ 1 N/A
B	3008	No Tratado	Izquierdo	5	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5	AN	N/A
B	3017	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12 22,26,33	Congestión Conjuntival AN	1 N/A
B	3048	No Tratado	Izquierdo	5, 12,22,26,33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
B	3003	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	12 5, 22, 26, 33	Congestión Conjuntival AN	1 N/A
B	3042	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	26 5, 12, 22, 33	Congestión Conjuntival AN	1 N/A
B	3023	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
B	3004	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
B	3049	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
B	3026	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26,	AN	N/A

ES 2 425 178 T3

Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)						
Grupo	Núm. Animal	Tratamiento (4 x Día)	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
				33		
		10 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
AN = Apariencia Normal. N/A = No Aplicable. Véase la Tabla T3-4 para la clave para las puntuaciones de las observaciones oftálmicas.						
(1) Las observaciones se llevaron a cabo antes de la primera dosis del día.						
(2) Cicatriz en la córnea localizada.						
C	3028	No Tratado	Izquierdo	5, 12	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12	AN	N/A
C	3064	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5 12,22,26,33	Congestión conjuntival AN	1 N/A
C	3031	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	22 5, 12, 26, 33	Congestión conjuntival AN	1 N/A
C	3032	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3041	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3034	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3035	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	22, 26 5, 12, 33	Congestión conjuntival AN	1 N/A
C	3046	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3058	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
C	3074	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26	AN	N/A
		5 mg/g BOL-303242-X	Derecho	26 5, 12, 22	Congestión conjuntival AN	1 N/A

ES 2 425 178 T3

Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)						
Grupo	Núm. Animal	Tratamiento (4 x Día)	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
AN = Apariencia Normal. N/A = No Aplicable. Véase la Tabla T3-4 para la clave de puntuaciones de las observaciones oftálmicas.						
(1) Las observaciones se realizaron antes de la primera dosis del día.						
D	3010	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12,22,26	AN	N/A
D	3039	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3043	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN ⁽²⁾	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3044	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3027	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3072	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12,22,26,33	AN	N/A
D	3040	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	22 5, 12, 26, 33	Congestión conjuntival AN	1 N/A
D	3020	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3063	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
D	3077	No Tratado	Izquierdo	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
		1 mg/g BOL-303242-X	Derecho	5, 12, 22, 26, 33	AN	N/A
AN = Apariencia Normal. N/A = No Aplicable. Véase la T3-4 para la clave de puntuaciones de observaciones oftálmicas.						
(1) Las observaciones se realizaron antes de la primera dosis del día.						

ES 2 425 178 T3

Observaciones Oftálmicas (Lámpara de Hendidura)						
Grupo	Núm. Animal	Tratamiento (4 x Día)	Ojo	Día	Observación Oftálmica ⁽¹⁾	Puntuación
(2) Día 12: Hemorragia subconjuntival observada.						
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 Conjuntival 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 Conjuntival 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 Conjuntival 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 la T3-4 para la clave de puntuaciones de observaciones oftálmicas.						
(1) Las observaciones se realizaron antes de la primera dosis del día.						

Tabla T3-4

Clave para el Sistema de puntuación de la Observación Oftálmica

Congestión Conjuntival

5 1 = Color rojizo, uniforme, predominantemente confinado a la conjuntiva palpebral con cierta inyección perilibal pero confinado principalmente a las partes inferior y superior del ojo en las posiciones 4:00 a 7:00 y 11:00 a 1:00.

Córnea

10 1 = Cierta pérdida de transparencia. Solamente el epitelio y/o la mitad anterior del estoma están implicados. Las estructuras subyacentes son claramente visibles aunque puede resultar claramente evidente cierta opacidad.

Área de superficie de implicación de la córnea

15 1 = 1-25% de área de opacidad estromal.

Tabla T3-5

Estadística descriptiva para la Presión Intraocular en ojos izquierdos no tratados (Lecturas A.M.)						
Día	Estadística	Presión Intraocular (mmHg)				
		Dexametasona 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
Pre-Estudio (5/9/07)	MEDIA	24,4	23,8	24,2	23,9	23,4
	ETM	0,7	0,6	0,4	0,4	0,5
	DT	2,1	1,8	1,2	1,3	1,5
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	24,3	23,3	23,8	23,5	22,7
	ETM	0,5	0,4	0,4	0,6	0,4
	DT	1,2	1,2	1,1	1,8	1,3
	N	6	10	9	10	9
5	MEDIA	24,3	23,4	24,4	24,4	24,1
	ETM	0,8	0,6	0,6	0,5	0,4
	DT	2,0	1,9	1,7	1,5	1,3
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	26,9	24,0	24,6	24,5	25,4
	ETM	0,5	0,8	0,6	0,4	0,7
	DT	1,2	2,4	1,9	1,2	2,1
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	26,2	23,8	23,8	22,2	23,7
	ETM	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7
	DT	1,5	2,0	2,2	2,3	2,0
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	25,0	22,9	23,4	21,6	20,3
	ETM	1,0	0,7	0,6	1,1	0,6
	DT	2,2	2,1	1,7	3,4	1,9
	N	5	9	9	10	9

ES 2 425 178 T3

Estadística descriptiva para la Presión Intraocular en ojos izquierdos no tratados (Lecturas A.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
18	MEDIA	24,2	21,2	21,9	23,3	22,3
	ETM	0,4	0,5	0,6	0,4	0,6
	DT	1,0	1,6	1,7	1,4	1,9
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	25,0	21,8	21,6	22,4	22,0
	ETM	0,5	0,6	1,1	0,3	0,5
	DT	1,2	1,8	3,0	1,0	1,6
	N	5	9	8	10	9
24	MEDIA	23,6	20,2	22,1	22,4	20,8
	ETM	0,9	0,6	0,6	0,8	0,7
	DT	2,1	1,8	1,7	2,5	2,1
	N	5	9	8	10	9
26	MEDIA	23,7	21,7	21,7	22,9	20,5
	ETM	1,0	0,7	1,1	0,6	0,6
	DT	2,2	2,0	3,0	2,0	1,7
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	24,0	22,7	22,6	23,4	22,7
	ETM	1,0	0,6	1,2	0,8	0,5
	DT	1,7	1,7	3,4	2,4	1,5
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	25,5	22,9	23,1	24,1	22,3
	ETM	0,8	0,5	0,7	0,6	0,5
	DT	1,3	1,6	2,1	1,8	1,5
	N	3	9	8	9	9

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

Tabla T3-6

Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Derechos Tratados (Lecturas A.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
Pre-Estudio	MEDIA	24,1	24,0	24,8	24,4	24,1
	ETM	0,7	0,5	0,5	0,6	0,5

ES 2 425 178 T3

Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Derechos Tratados (Lecturas A.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
(5/9/07)	DT	2,2	1,7	1,6	1,9	1,6
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	24,3	22,7	23,7	23,0	22,1
	ETM	0,8	0,5	0,4	0,6	0,4
	DT	2,0	1,5	1,3	2,0	1,3
	N	6	10	9	10	9
5	MEDIA	24,7	23,8	24,7	24,7	24,0
	ETM	0,8	0,7	0,7	0,5	0,5
	DT	1,9	2,3	2,1	1,5	1,5
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	26,9	24,5	25,2	24,8	25,3
	ETM	0,3	0,6	0,6	0,5	0,6
	DT	0,7	2,0	1,7	1,4	1,8
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	26,7	23,9	25,0	23,4	23,2
	ETM	0,8	1,1	0,8	0,8	0,5
	DT	1,9	3,4	2,3	2,6	1,6
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	25,8	23,4	24,3	22,1	20,7
	ETM	1,4	0,7	0,6	1,0	0,9
	DT	3,2	2,1	1,7	3,0	2,8
	N	5	9	9	10	9
18	MEDIA	24,1	22,3	23,9	23,7	21,9
	ETM	0,7	0,8	0,7	0,5	0,8
	DT	1,6	2,3	1,9	1,7	2,4
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	25,4	22,4	22,4	23,2	21,4
	ETM	0,4	0,6	0,7	0,4	0,6
	DT	0,8	1,9	1,9	1,4	1,8
	N	5	9	8	10	9
24	MEDIA	24,3	21,2	23,8	22,1	21,1
	ETM	0,8	0,7	0,6	0,7	0,9
	DT	1,8	2,2	1,7	2,2	2,6
	N	5	9	8	10	9

ES 2 425 178 T3

Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Derechos Tratados (Lecturas A.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
26	MEDIA	23,1	21,8	22,1	23,1	20,4
	ETM	0,9	1,0	1,3	0,8	0,5
	DT	1,9	3,0	3,7	2,4	1,4
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	23,5	22,7	22,9	24,2	22,1
	ETM	1,0	0,6	1,3	0,8	0,5
	DT	1,8	1,8	3,5	2,4	1,4
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	25,5	23,9	23,4	24,9	23,1
	ETM	0,6	0,4	0,9	0,6	0,5
	DT	1,0	1,2	2,5	1,9	1,4
	N	3	9	8	9	9

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

Tabla T3-7

Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Izquierdos No Tratados (Lecturas P.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
Pre-Estudio (5/9/07)	MEDIA	24,2	23,9	24,4	24,2	24,2
	ETM	0,5	0,4	0,3	0,5	0,4
	DT	1,5	1,1	1,1	1,7	1,3
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	24,3	23,3	23,9	25,0	23,5
	ETM	0,7	0,4	0,5	0,4	0,4
	DT	1,7	1,2	1,4	1,3	1,2
	N	6	10	9	10	9
5	MEDIA	25,6	25,2	24,8	24,7	25,1
	ETM	0,6	0,6	0,7	0,4	0,4
	DT	1,4	2,0	2,0	1,3	1,2
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	26,6	23,5	24,6	24,9	24,9
	ETM	0,6	1,5	0,4	0,5	0,4
	DT	1,4	4,9	1,1	1,6	1,3

ES 2 425 178 T3

Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Izquierdos No Tratados (Lecturas P.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	22,8	24,1	23,3	23,7	24,4
	ETM	0,9	0,9	0,5	0,4	0,7
	DT	2,2	2,8	1,5	1,4	2,0
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	22,6	21,4	20,4	21,9	21,3
	ETM	0,6	0,4	0,6	0,4	0,5
	DT	1,4	1,2	1,8	1,3	1,5
	N	5	9	9	10	9
18	MEDIA	23,6	22,1	21,9	22,7	22,0
	ETM	0,7	0,6	0,8	0,4	0,5
	DT	1,6	1,9	2,2	1,3	1,5
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	23,6	22,6	22,1	22,1	21,1
	ETM	0,4	0,5	0,8	0,7	0,8
	DT	1,0	1,5	2,2	2,1	2,4
	N	5	9	8	10	9
24	MEDIA	25,3	22,8	22,2	22,9	22,1
	ETM	0,7	0,8	0,8	0,5	0,4
	DT	1,5	2,3	2,4	1,6	1,2
	N	5	9	8	10	9
26	MEDIA	21,9	21,4	22,3	22,1	20,9
	ETM	1,2	0,9	1,1	1,0	0,7
	DT	2,7	2,6	3,2	3,2	2,0
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	23,3	21,7	20,9	21,3	22,9
	ETM	1,1	0,8	1,1	0,4	0,7
	DT	1,9	2,4	3,0	1,1	2,0
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	25,2	22,6	21,5	21,9	22,2
	ETM	0,3	1,2	1,3	0,3	0,6
	DT	0,6	3,5	3,5	1,0	1,7
	N	3	9	8	9	9

ES 2 425 178 T3

Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Izquierdos No Tratados (Lecturas P.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
NOTA: Las diferencias entre la media con un mismo superíndice en la misma fila son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).						

Tabla T3-8

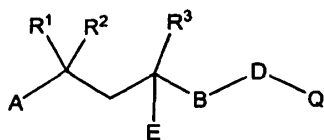
Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Derechos Tratados (Lecturas P.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
Pre-Estudio (5/9/07)	MEDIA	23,4	24,0	24,5	24,2	24,2
	ETM	0,6	0,4	0,3	0,5	0,5
	DT	1,8	1,2	0,9	1,7	1,6
	N	10	10	10	10	10
3	MEDIA	24,1	23,1	23,6	24,7	23,2
	ETM	0,6	0,3	0,5	0,4	0,6
	DT	1,4	0,8	1,6	1,2	1,7
	N	6	10	9	10	9
5	MEDIA	26,3	25,7	24,8	25,5	25,6
	ETM	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6
	DT	1,2	1,7	1,9	1,6	1,8
	N	6	10	9	10	9
10	MEDIA	26,8	24,3	25,6	25,3	24,9
	ETM	0,4	1,5	0,5	0,6	0,6
	DT	1,0	4,6	1,6	2,0	1,7
	N	6	10	9	10	9
12	MEDIA	23,4	23,8	23,4	24,0	25,3
	ETM	0,5	0,8	0,6	0,5	0,5
	DT	1,3	2,5	1,7	1,5	1,4
	N	6	9	9	10	9
16	MEDIA	21,5	21,6	21,4	22,0	21,3
	ETM	0,9	0,6	0,7	0,5	0,4
	DT	2,1	1,9	2,1	1,6	1,1
	N	5	9	9	10	9
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)

ES 2 425 178 T3

Estadística Descriptiva para la Presión Intraocular en Ojos Derechos Tratados (Lecturas P.M.)						
		Presión Intraocular (mmHg)				
Día	Estadística	Dexametasona al 0,1% (Grupo A)	10 mg/g BOL-303242-X (Grupo B)	5 mg/g BOL-303242-X (Grupo C)	1 mg/g BOL-303242-X (Grupo D)	Solución Salina Equilibrada (Grupo E)
18	MEDIA	23,6	22,5	21,6	23,1	21,9
	ETM	0,8	0,9	0,9	0,3	0,5
	DT	1,8	2,6	2,6	0,9	1,5
	N	5	9	8	10	9
22	MEDIA	23,1	23,1	22,8	22,5	21,2
	ETM	1,4	0,5	1,1	0,4	0,8
	DT	3,2	1,6	3,0	1,4	2,3
	N	5	9	8	10	9
24	MEDIA	25,4	22,8	23,4	23,6	22,8
	ETM	0,3	0,8	0,9	0,6	0,6
	DT	0,7	2,5	2,5	2,0	1,8
	N	5	9	8	10	9
26	MEDIA	21,2	20,9	22,2	22,6	20,8
	ETM	1,1	0,9	1,3	0,7	0,5
	DT	2,6	2,6	3,8	2,1	1,5
	N	5	9	8	10	9
30	MEDIA	22,3	22,4	22,4	21,8	23,5
	ETM	1,1	1,1	1,0	0,3	0,5
	DT	1,9	3,3	2,7	1,0	1,5
	N	3	9	8	9	9
32	MEDIA	24,2	23,3	22,7	22,9	22,5
	ETM	1,4	1,1	1,2	0,5	0,6
	DT	2,4	3,4	3,4	1,5	1,8
	N	3	9	8	9	9

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión en un sujeto, en donde el DIGRA tiene la Fórmula I



(I)

- en donde A es un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q es un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo, R³ es un grupo trifluorometilo, y en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

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

3. La composición para su uso como en la reivindicación 1 o 2, en donde la composición causes un menor nivel de al menos un efecto secundario adverso en un sujeto que otra composición que comprende al menos un glucocorticoide, en donde ambas dichas composiciones se utilizan para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar una afección inflamatoria.

4. La composición para su uso como en la reivindicación 3, en donde dicho nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina mediante ensayo in vitro.

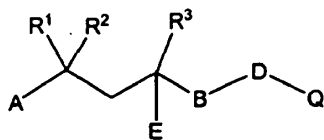
5. La composición para su uso como en la reivindicación 3, en donde dicho nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina in vivo.

6. La composición para su uso como en la reivindicación 3, en donde dicho al menos un glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, fluorometolona, etabonato de loteprednol, sales fisiológicamente aceptables de los mismos, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

7. La composición para su uso como en la reivindicación 3, en donde dicho al menos un efecto secundario adverso se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, catarata, hipertensión, hiperglicemia, hiperlipidemia, e hipercolesterolemia.

8. La composición para su uso como en la reivindicación 3, en donde el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina a un tiempo seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 14 días, aproximadamente 30 días, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, y aproximadamente 6 meses, después de que la composición se administre en primer lugar a, y esté presente en, un sujeto.

9. La composición para su uso como en la reivindicación 1 o 2, en donde el DIGRA tiene la Fórmula I

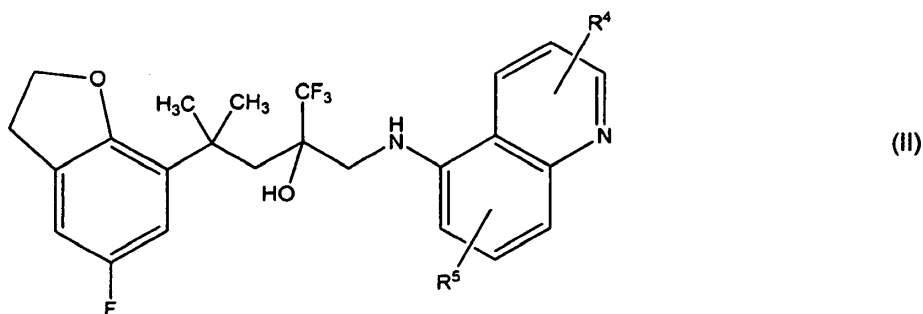


(I)

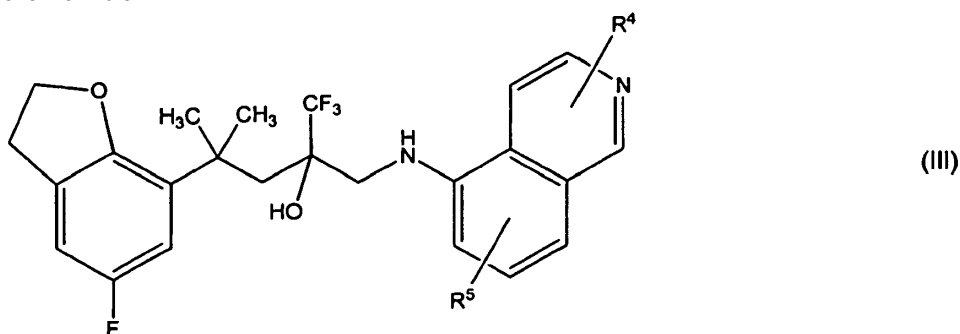
- en donde A es un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q es un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo metilo; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; R₃ es un grupo trifluorometilo;

10. A composición que comprende un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIGRA"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para el

tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión en un sujeto, en donde el DIGRA tiene la Fórmula II

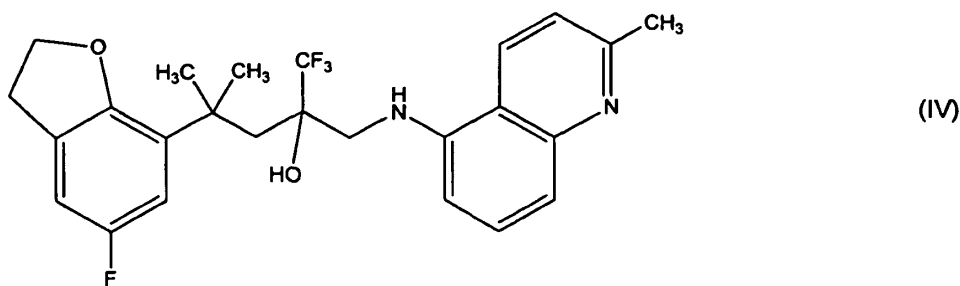


5 o la Fórmula III



10 en 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 C_1-C_{10} lineales o ramificados no sustituidos, grupos alquilo C_1-C_{10} lineales o ramificados sustituidos, grupos alquilo cíclicos C_3-C_{10} no sustituidos, y grupos alquilo cíclicos C_3-C_{10} sustituidos, en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

11. La composición para su uso como en la reivindicación 1 o 2, en donde el DIGRA tiene la Fórmula IV



15 12. La composición para su uso como en la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio adicional seleccionado del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), ligandos de receptores activados por el proliferador de peroxisomas ("PPAR"), fármacos antihistamínicos, antagonistas de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de la óxido nítrico sintasa, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

20 13. La composición para su uso como en la reivindicación 1 o 2, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio adicional seleccionado del grupo que consiste en AINE, ligandos de PPAR, fármacos antihistamínicos, antagonistas de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de la óxido nítrico sintasa, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

25 14. La composición para su uso como en la reivindicación 6, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio adicional seleccionado del grupo que consiste en AINE, ligandos de PPAR, fármacos antihistamínicos, antagonistas de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de la óxido nítrico sintasa, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

30 15. La composición para su uso como en la reivindicación 14, en donde dicho agente antiinflamatorio adicional se

selecciona del grupo que consiste en ligandos de PPAR, inhibidores de citoquinas proinflamatorias, y combinaciones de los mismos.

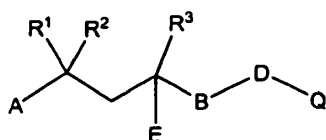
5 16. La composición para su uso como en la reivindicación 9, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio adicional seleccionado del grupo que consiste en AINE, ligandos de PPAR, fármacos antihistamínicos, antagonistas de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de la óxido nítrico sintasa, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

10 17. La composición para su uso como en la reivindicación 10 o 11, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio adicional seleccionado del grupo que consiste en AINE, ligandos de PPAR, fármacos antihistamínicos, antagonistas de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de citoquinas proinflamatorias, inhibidores de la óxido nítrico sintasa, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

15 18. La composición para su uso como en la reivindicación 16, en donde dicho agente antiinflamatorio adicional comprende un inhibidor de la óxido nítrico sintasa.

19. La composición para su uso como en la reivindicación 17, en donde dicho agente antiinflamatorio adicional comprende un inhibidor de la óxido nítrico sintasa.

20 20. 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 el tratamiento o la prevención del glaucoma o de su progresión, en donde el DIGRA tiene la Fórmula I



(I)

25 en donde A es un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q es un grupo quinolilo o isoquinolilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; y E es el grupo hidroxilo, R³ es un grupo trifluorometilo, y en donde dicho glaucoma es consecuencia de una inflamación crónica.

30 21. El uso de la reivindicación 20, que incluye adicionalmente la utilización de un agente antiinflamatorio adicional para la preparación.

35 22. El uso de la reivindicación 21, en donde dicho agente antiinflamatorio adicional se selecciona del grupo que consiste en AINE, ligandos de PPAR, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

40 23. El uso de la reivindicación 20, en donde dicho DIGRA, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo están incluidos en una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 7 y 8.

45 24. El uso de la reivindicación 20, que incluye adicionalmente la utilización de otro agente terapéutico o profiláctico para tratar, reducir, o prevenir el aumento de la presión intraocular, la pérdida de células del ganglio retiniano, o ambos, en dicha preparación.

50 25. El uso de la reivindicación 24, en donde dicho otro agente terapéutico o profiláctico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa, agonistas colinérgicos muscarínicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandinas, antagonistas β-adrenérgicos, agonistas α-adrenérgicos, agentes osmóticos, y combinaciones de los mismos.

FIG. 1A

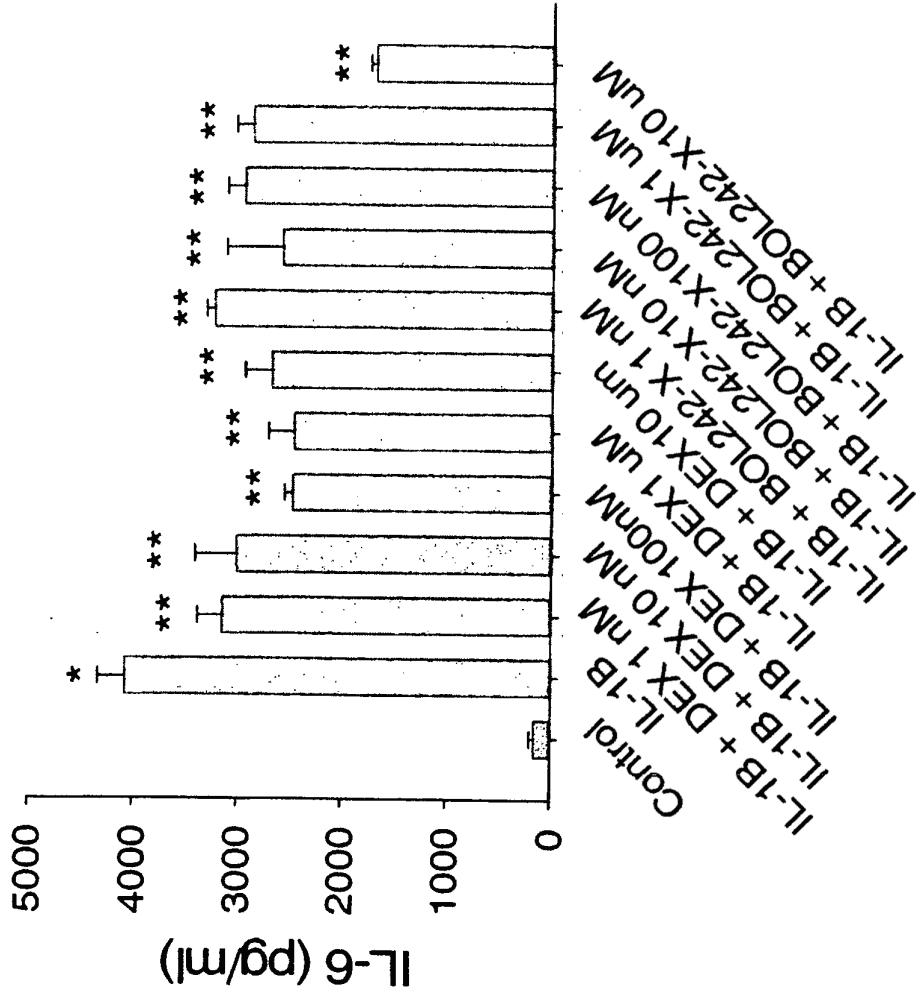


FIG. 1B

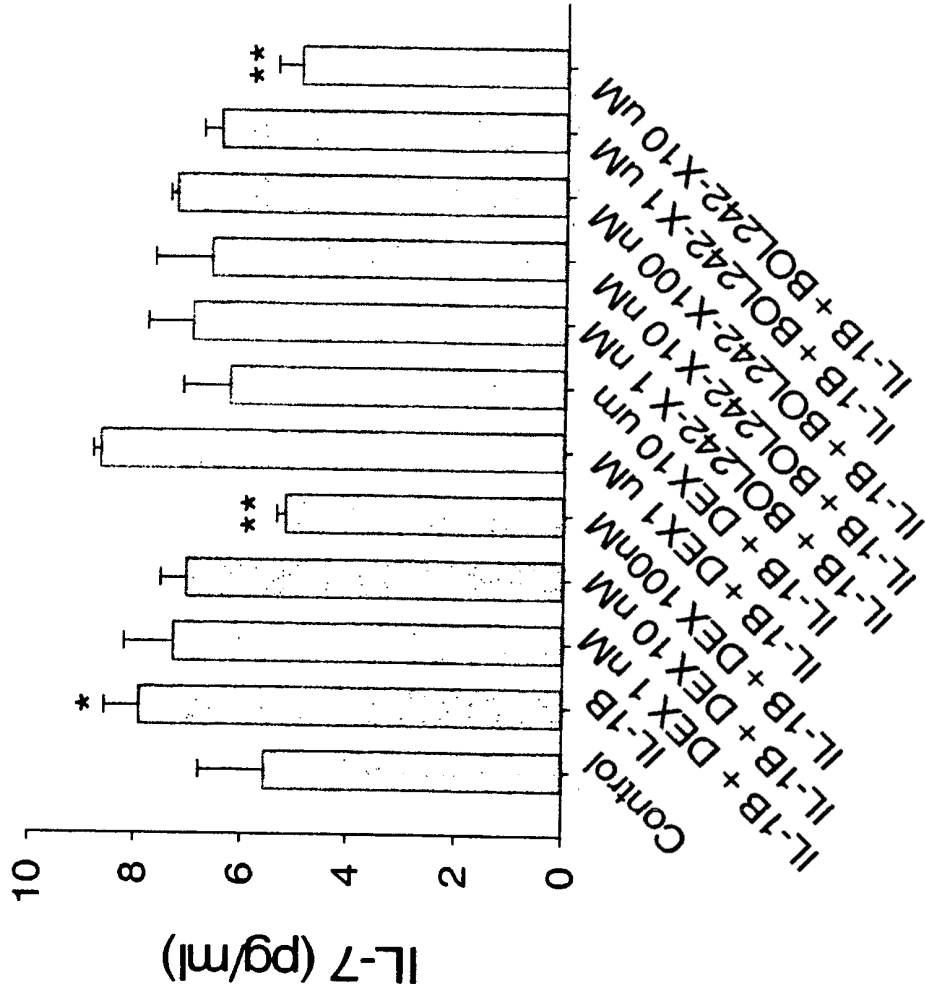


FIG. 1C

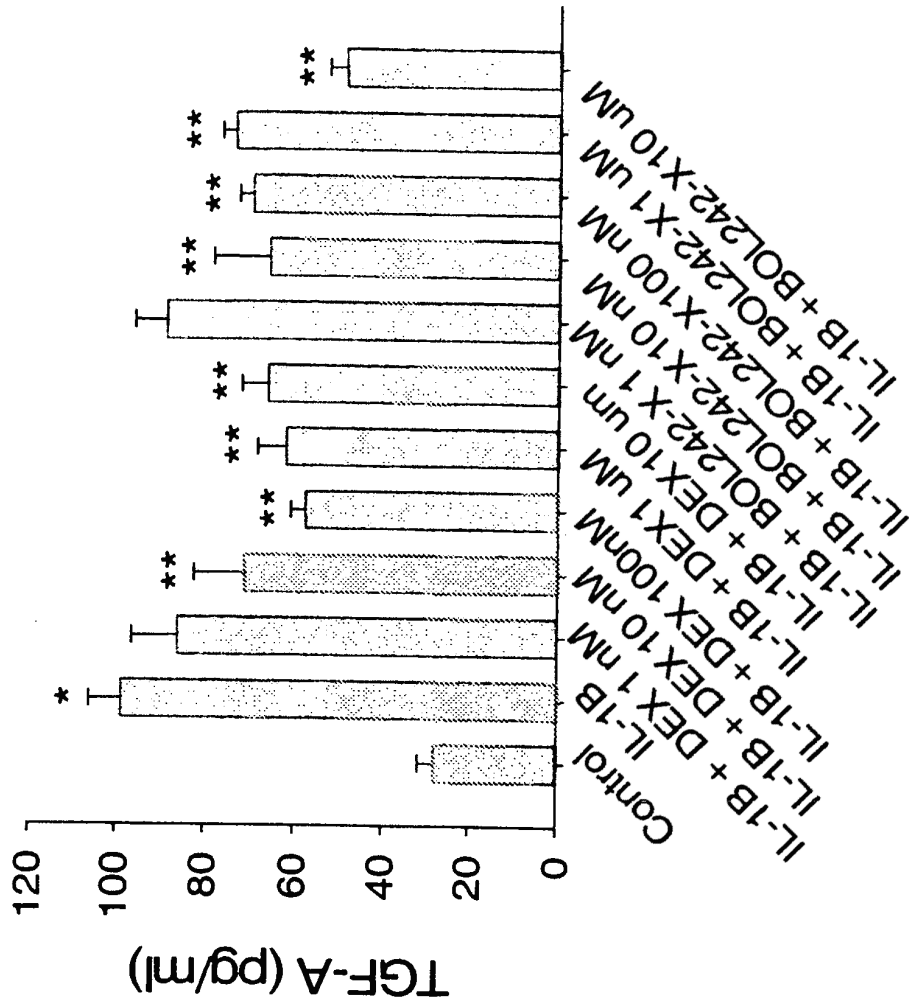


FIG. 1D

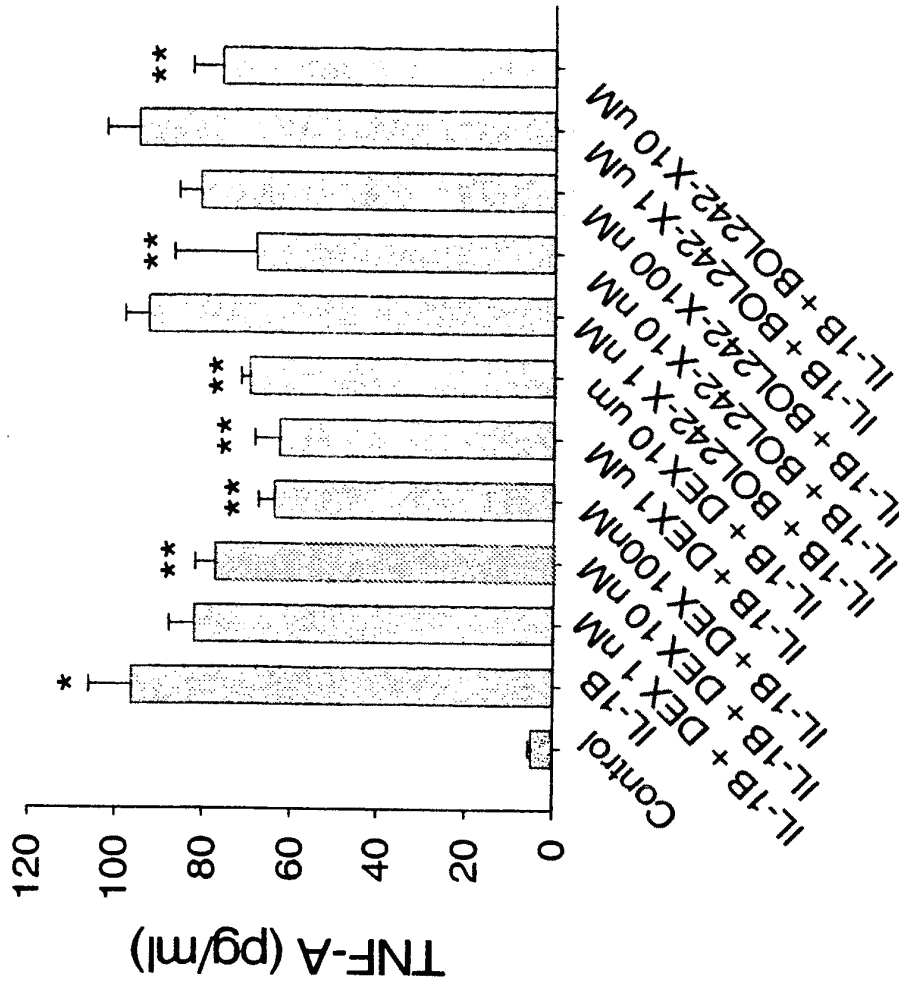


FIG. 1E

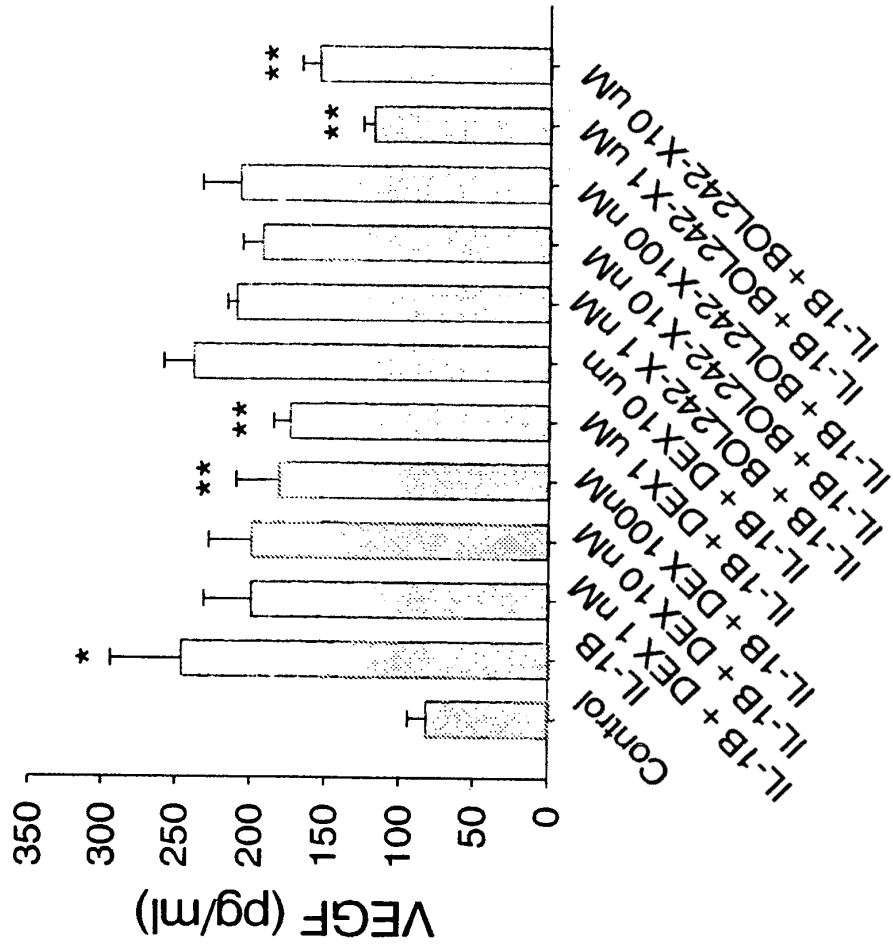


FIG. 1F

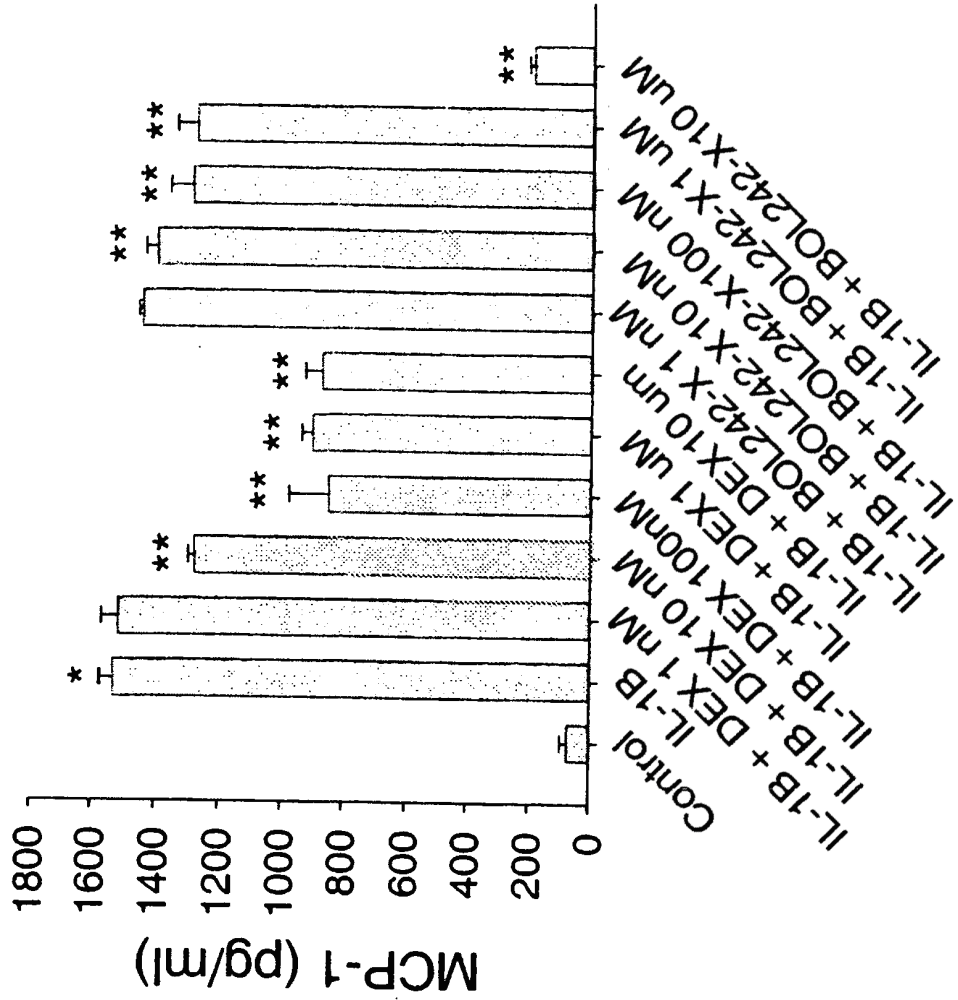


FIG. 2

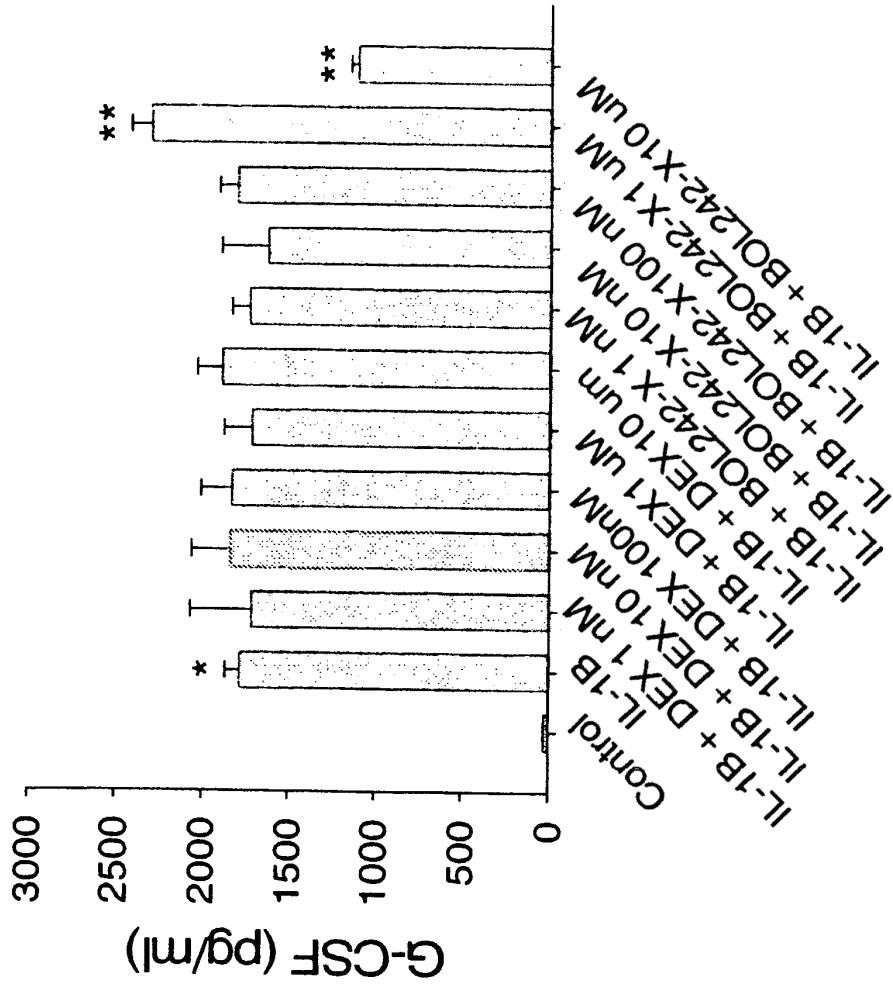


FIG. 3A

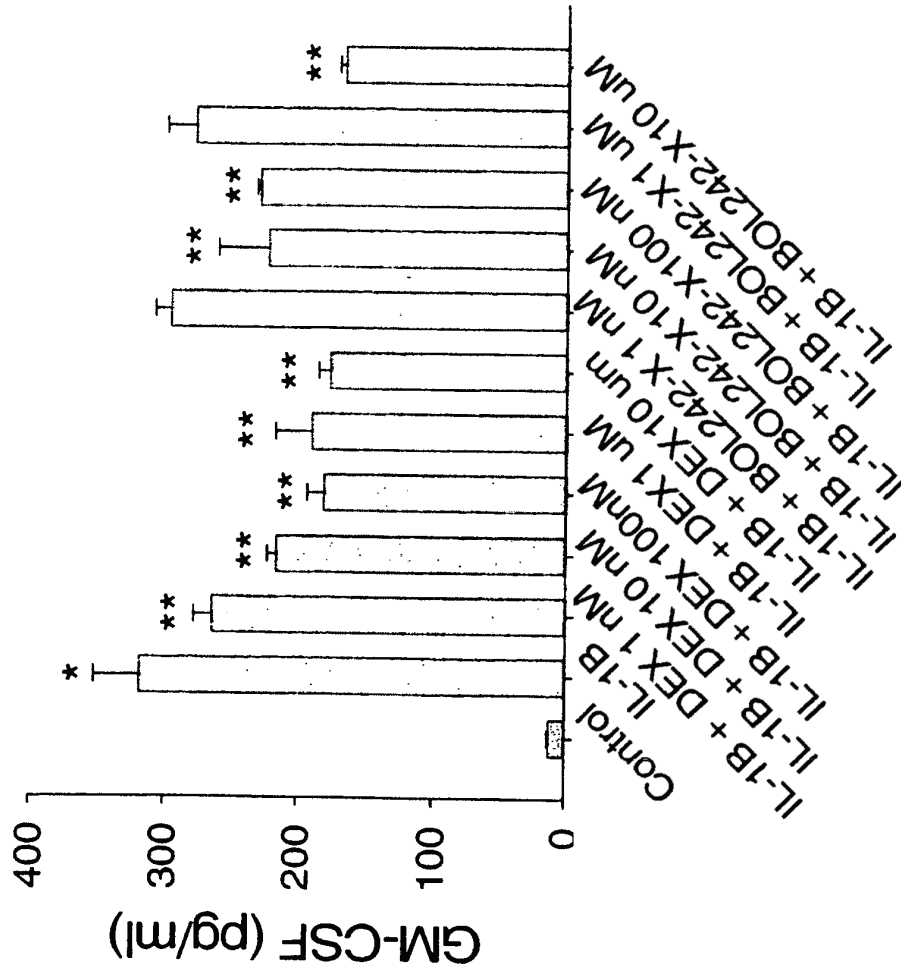


FIG. 3B

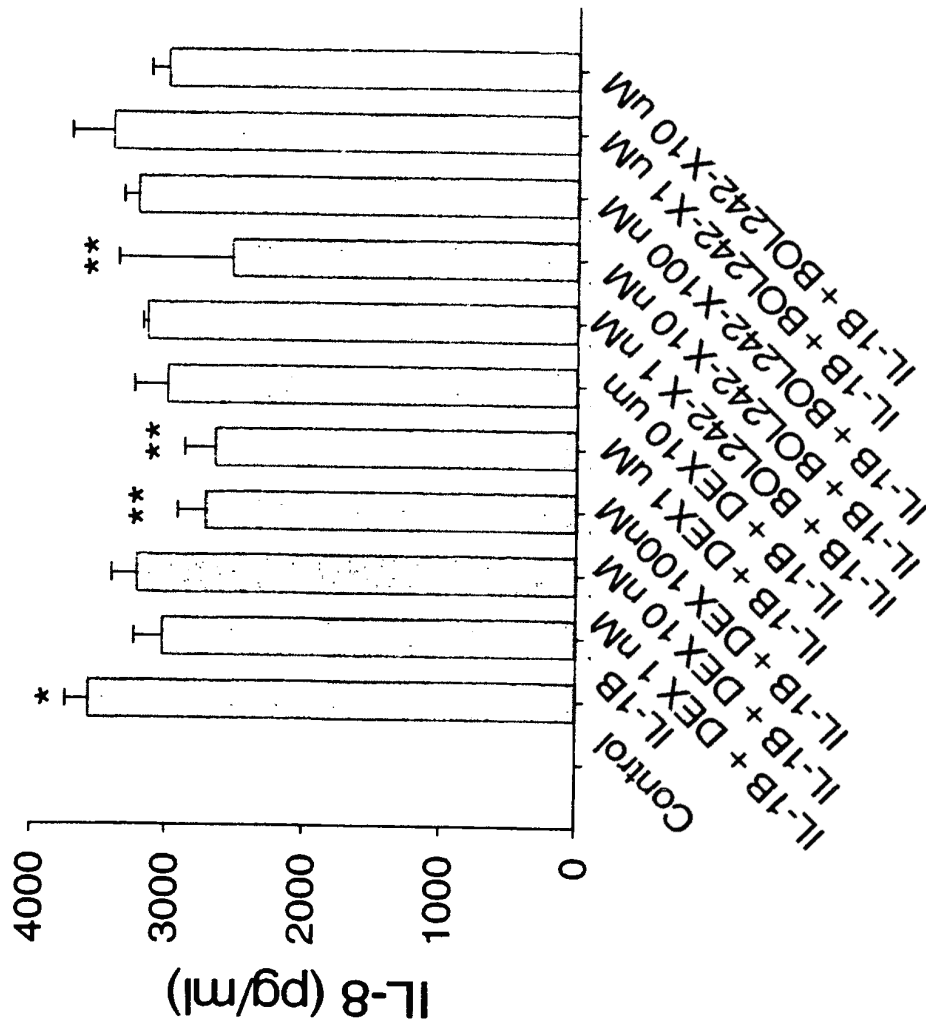


FIG. 3C

