

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 512**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 11169315 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2364707**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar, controlar, reducir, o mejorar infecciones y sus secuelas**

30 Prioridad:

07.08.2006 US 836110 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2013

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
One Bausch & Lomb Place
Rochester, New York 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**HU, ZHENZE;
WARD, KEITH WAYNE;
PHILLIPS, GARY y
KERPPOLA, RAILI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 403 512 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar, controlar, reducir, o mejorar infecciones y sus secuelas.

Antecedentes de la Invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden agonistas de receptores de glucocorticoides disociados ("DIRGA" en sus siglas inglesas) para el tratamiento, control, reducción, o alivio de la presente invención relacionados con infecciones oftálmicas y su inflamación resultante, según se definen en las reivindicaciones adjuntas.

10 La interfaz entre el organismo y su entorno es grande, y por lo tanto presenta muchas oportunidades potenciales de invasión por patógenos virulentos ambientales. Los tejidos externos del ojo constituyen partes de esta interfaz, y de ese modo, el ojo y sus tejidos circundantes también son vulnerables a los microorganismos virulentos, cuya invasión y crecimiento incontrolado ocasionan diferentes tipos de infecciones oftálmicas, tales como blefaritis, conjuntivitis, queratitis, o tracoma, que pueden dar como resultado un grave deterioro de la visión si no se tratan. Los tipos comunes de microorganismos que ocasionan infecciones oftálmicas son los virus, bacterias, y hongos. Estos microorganismos pueden invadir directamente la superficie del ojo, o penetrar en el globo ocular por medio de trauma o cirugía, o transmitirse al ojo a través de la corriente sanguínea o el sistema linfático como consecuencia de una enfermedad sistémica. Los microorganismos pueden atacar cualquier parte de la estructura del ojo, incluyendo la conjuntiva, la córnea, la úvea, el cuerpo vítreo, la retina, y el nervio óptico. Las infecciones oftálmicas pueden ocasionar un dolor grave, tejidos inflamados y enrojecidos en el ojo a su alrededor, y una visión borrosa y reducida.

20 La cascada innata del organismo se activa poco después de comenzar la invasión por un patógeno foráneo. Los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, y macrófagos) son atraídos al lugar de la infección en un intento de eliminar el patógeno foráneo por medio de la fagocitosis. Los leucocitos y algunas células de los tejidos afectados son activados por los patógenos para que sinteticen y liberen citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α (factor de necrosis tumoral α), GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos), y MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1). Estas citoquinas liberadas atraen después adicionalmente más células inmunitarias hacia el lugar infectado, amplificando la respuesta del sistema inmunitario para defender al anfitrión frente al patógeno foráneo. Por ejemplo, IL-8 y MCP-1 son potentes quimioatrayentes, y activadores, de neutrófilos y monocitos, respectivamente, mientras GM-CSF prolonga la supervivencia de estas células e incrementa su respuesta a otros agonistas proinflamatorios. El TNF- α puede activar ambos tipos de células y puede estimular adicionalmente la liberación de IL-8 y MCP-1 a partir de éstos. IL-1 e TNF- α son potentes quimioatrayentes para los linfocitos T y B, que son activados para producir anticuerpos contra el patógeno foráneo.

35 Aunque es esencial una respuesta inflamatoria para aclarar los patógenos del sitio de la infección, una respuesta inflamatoria prolongada o muy activa puede resultar perjudicial para los tejidos circundantes. Por ejemplo, la inflamación hace que los vasos sanguíneos en el sitio infectado se dilaten para incrementar el flujo sanguíneo hacia ese lugar. Como resultado, estos vasos dilatados presentan fugas. Después de una inflamación prolongada, los vasos con fugas pueden producir un edema grave, y deteriorar el funcionamiento apropiado de los tejidos circundantes (véase; p. ej., V.W.M. van Hinsbergh, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Vol. 17, 1018 (1997)). Además, una presencia dominante continua de macrófagos en el sitio dañado prolonga la producción de toxinas (tales como especies reactivas del oxígeno) y enzimas que degradan la matriz (tales como metaloproteinasas de la matriz) por estas células, que son nocivas tanto para el patógeno como para los tejidos del anfitrión. Por lo tanto, una inflamación prolongada o muy activa debe ser controlada para limitar los perjuicios no deseados en el organismo y para acelerar el proceso de recuperación del organismo.

Los glucocorticoides (también referidos en la presente memoria "corticoesteroides") 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.

45 Se sabe que ciertos glucocorticoides tienen un mayor potencial 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. También se sabe que el riesgo de elevación de la PIO asociado 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 elevación significativa de la PIO. A diferencia de la inflamación ocular asociada con trauma físico o infección de la superficie externa de la porción anterior del ojo, que requiere una terapia a corto plazo del orden de una pocas semanas, la infección y la inflamación de la porción posterior del ojo puede requerir tratamiento durante períodos prolongados de tiempo, generalmente varios meses o más. Este uso crónico de los corticoesteroides incrementa significativamente el riesgo de elevación de la PIO. Además, también se sabe que el uso de corticoesteroides incrementa el riesgo de formación de cataratas de una manera dependiente de la dosis y la duración. Una vez que se desarrollan cataratas, éstas pueden progresar a pesar de la interrupción de la terapia con corticoesteroides.

La administración crónica de glucocorticoides también puede conducir a osteoporosis inducida por fármacos al suprimir la absorción intestinal del calcio e inhibir 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.

Por lo tanto, existe una continua necesidad de proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticos para tratar, controlar, reducir, o mejorar infecciones y sus secuelas inflamatorias, cuyos compuestos y composiciones causan un nivel inferior de al menos un efecto secundario adverso que una composición que comprende al menos un glucocorticoide de la técnica anterior utilizado para utilizado para tratar, reducir, o mejorar las mismas afecciones. También es muy deseable proporcionar tales compuestos y composiciones para tratar, controlar, reducir, o mejorar infecciones oftálmicas y sus secuelas inflamatorias.

Los derivados de quinolina e isoquinolina sustituidos en posición 5, un método para su producción así como su uso como antiflogístico se describen en el documento WO 2006/050998.

Compendio de la Invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las cuestiones que no están incluidas en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

En general, la presente invención proporciona composiciones para tratar, controlar, reducir, o mejorar una secuela inflamatoria de una infección oftálmica en un sujeto, cuyos compuestos y composiciones ocasionan un nivel inferior de al menos un efecto secundario adverso que una composición que comprende al menos un glucocorticoide de la técnica anterior utilizado para tratar, reducir, o mejorar las mismas afecciones.

En un aspecto, dicha infección está causada por bacterias, virus, hongos, o protozoos.

En otro aspecto, dicha infección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en blefaritis, conjuntivitis, queratitis, tracoma, y combinaciones de las mismas.

En otro aspecto más, las composiciones comprenden al menos un mimético de un glucocorticoide para tratar, controlar, reducir, o mejorar tales afecciones, según se define en las reivindicaciones.

En otro aspecto más, una composición farmacéutica para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar una secuela inflamatoria de una infección oftálmica comprende: (a) al menos un agonista de receptor de glucocorticoides disociado ("DIRGA"), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente anti-infeccioso, como se define en las reivindicaciones.

En otro aspecto más, el agente anti-infeccioso se selecciona del grupo que consiste en agentes antibacterianos, antivirales, antifúngicos, antiprotozoicos, y combinaciones de los mismos.

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

En otro aspecto, dicha formulación es una formulación oftálmica.

En un aspecto adicional, dicho al menos un efecto secundario adverso se manifiesta in vitro o in vivo.

Descripción Detallada de la Invención

Según se utiliza en la presente memoria, un agonista de receptor de glucocorticoides disociado ("DIRGA") es un compuesto que es capaz de unirse al receptor de glucocorticoides (que es un polipéptido) y tras la 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.

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

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alqueno," o "grupo alqueno" representa un 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.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquinilo" o "grupo alquinilo" representa 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.

- 5 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilenilo" o "grupo alquilenilo" representa 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 alternativamente puede estar indicado equivalentemente en la presente memoria como "-(alquil)-".

- 10 El término "alquenilenilo" o "grupo alquenilenilo" representa 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 alternativamente puede estar indicado equivalentemente en la presente memoria como "-(alquilenil)-".

- 15 El término "alquinilenilo" o "grupo alquinilenilo" representa 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 alternativamente puede estar indicado equivalentemente en la presente memoria como "-(alquinil)-".

- 20 Según se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" o "grupo arilo" representa 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 menos que se especifique de otro modo, el anillo de arilo se puede anclar a cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si estuviera sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos de los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo. Se puede abreviar como "Ar".

- 25 El término "heteroarilo" o "grupo heteroarilo" representa un radical monovalente o divalente monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros aromático estable, que puede comprender uno o más anillos puenteados fusionados, preferiblemente un radical bicíclico de 5 a 7 miembros monocíclico o un radical bicíclico 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 cuaternarizar opcionalmente. A menos que se especifique de otro modo, el anillo de heteroarilo se puede anclar a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si estuviera sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos 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, diazaindazol, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, 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.

- 45 El término "heterociclo", "grupo heterociclo", "heterociclilo", "grupo heterociclilo", "heterocíclico", o "grupo heterocíclico" representa un anillo, monovalente o divalente, monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros no aromático estable que puede comprender uno o más anillos puenteados fusionados, preferiblemente un anillo bicíclico 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 seleccionado 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 cuaternarizar opcionalmente. Según se utiliza en la presente memoria, un grupo heterociclilo excluye los grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heterocicloalquinilo. A menos que se especifique de otro modo, el anillo de heterociclilo se puede anclar a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si estuviera sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos de los heterociclos incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo.

El término "cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" representa un radical monovalente monocíclico policíclico 3 a 15

miembros saturado alifático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que pueden comprender uno o más anillos puenteados fusionados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique de otro modo, el anillo de cicloalquilo se puede anclar a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si estuviera 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-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo.

El término "cicloalquenilo" o "grupo cicloalquenilo" representa un radical monovalente monocíclico o policíclico de 5 a 15 alifático estable que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos puenteados fusionados, preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique de otro modo, el anillo de cicloalquenilo se puede anclar a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si estuviera 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, norbornenilo, 2-metilciclopentenilo, 2-metilciclooctenilo.

El término "cicloalquinilo" o "grupo cicloalquinilo" representa un radical monovalente monocíclico o policíclico de 8 a 15 miembros alifático estable que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos puenteados fusionados, preferiblemente un anillo monocíclico de 8 a 10 miembros o bicíclico de 12 a 15 miembros. A menos que se especifique de otro modo, el radical cicloalquinilo se puede anclar a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si estuviera 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.

El término "carbociclo" o "grupo carbocíclico" representa 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 menos que se especifique de otro modo, el carbociclo se puede anclar a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si estuviera sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. El término comprende cicloalquilo (incluyendo espirocicloalquilo), cicloalquileno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquinilo, y cicloalquinileno.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo", y "heterocicloalquinilo" significan un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo, 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 alérgicas e inflamatorias crónicas o de la inflamación resultante de infecciones. No obstante, como se ha mencionado más arriba, el tratamiento a largo plazo con GC está asociado a menudo con numerosos efectos secundarios adversos, tales como diabetes, osteoporosis, hipertensión, glaucoma, o cataratas. Estos efectos secundarios, a igual que otras manifestaciones fisiológicas, son el resultado de la expresión aberrante de los genes responsables de tales enfermedades. La investigación ha proporcionado, en el último siglo, importantes perspectivas en la base molecular de las acciones mediadas por GC sobre la expresión de genes sensibles a los GC. Los GC ejercen la mayor parte de sus efectos genómicos mediante la unión al receptor de GC citoplásmico ("RG"). La unión de GC a RG induce la translocación del complejo GC-RG al núcleo celular donde modula la transcripción génica mediante un modo de regulación o bien positivo (transactivación) o bien negativo (transrepresión). Ha habido una evidencia creciente de que los efectos tanto beneficiosos como no deseables del tratamiento con GC son el resultado de niveles no diferenciados de expresión de estos dos mecanismos; en otras palabras, actúan con niveles similares de eficacia. Aunque todavía no ha sido posible averiguar los aspectos más críticos de la acción de los GC en las enfermedades inflamatorias crónicas, existe evidencia de que es probable que los efectos inhibidores de los GC sobre la síntesis de citoquinas tengan una particular importancia. Los GC inhiben la transcripción, por medio del mecanismo de transrepresión, de diferentes 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 las colonias de granulocitos-macrófagos), y quimioquinas que atraen células inflamatorias al lugar de la 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 una evidencia suficiente de que la síntesis de quinasas I κ B, que son proteínas que tienen efectos inhibidores sobre los factores de transcripción proinflamatorios NF- κ B, es incrementada 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, No. 3, 354-363 (1998); P.J. Barnes y M. Karin, New Engl. J. Med., Vol. 336, 1066-1077 (1997).

- De este modo, las funciones tanto de transrepresión como de transactivación de los GC dirigidas a diferentes genes producen el efecto beneficioso de 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). Por lo tanto, 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. Por consiguiente, es muy deseable proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas que produzcan niveles diferenciados de actividad de transactivación y transrepresión sobre los genes sensibles a GC para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar afecciones inflamatorias, especialmente la inflamación crónica.
- En general, la presente invención proporciona composiciones para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar una secuela inflamatoria de una infección oftálmica en un sujeto, cuyas composiciones ocasionan un nivel inferior de al menos un efecto secundario adverso que las composiciones que comprenden al menos un glucocorticoide de la técnica anterior utilizado para tratar, controlar, reducir, o mejorar las mismas afecciones.
- En un aspecto, el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina en vivo o en vitro. Por ejemplo, el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina en 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, derivados de los mismos que participan en, o son productos de, la cascada bioquímica dando como resultado el efecto secundario adverso. Los métodos de ensayo en vitro representativos se describen adicionalmente más abajo.
- En otro aspecto, dicha infección está causada por bacterias, virus, hongos, protozoos, o combinaciones de los mismos.
- En otro aspecto más, dicha infección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en blefaritis, conjuntivitis, queratitis, tracoma, y combinaciones de las mismas. En una realización, dicha infección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en blefaritis anterior, blefaritis posterior, queratitis por herpes simplex, queratitis por herpes zoster, queratitis bacteriana, queratitis fúngica (tal como queratitis por *fusarium*), queratitis por *acantamoeba*, retinitis por citomegalovirus, retinitis por toxoplasma, conjuntivitis por herpes zoster, conjuntivitis bacteriana, infección bacteriana de humores acuoso y vítreo, endoftalmitis, panoftalmitis, tracoma, y combinaciones de las mismas.
- En otro aspecto más, dicho al menos un efecto secundario adverso se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, cataratas, hipertensión, hiperglicemia, hiperlipidemia (aumento de los niveles de triglicéridos), e hipercolesterolemia (aumento de los niveles de colesterol).
- En otra realización, el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente un día después de que dicha composición se haya administrado por primera vez, y esté presente en dicho sujeto. En otra realización, el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 14 días después de que se haya administrado por primera vez dicha composición, y se encuentre presente en el sujeto. En otra realización más, el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 30 días después de que dicha composición se haya administrado por primera vez, y se encuentre presente en dicho sujeto. Alternativamente, el nivel de dicho al menos un efecto secundario adverso se determina aproximadamente 2, 3, 4, 5, o 6 meses después de que se hayan administrado por primera vez dichos compuestos o composiciones, y se encuentren presentes en dicho sujeto.
- En otro aspecto, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior utilizado para tratar, controlar, reducir, o mejorar las mismas afecciones se administra a dicho sujeto a una dosis y con una frecuencia suficientes para producir un efecto beneficioso equivalente sobre dicha afección al de una composición de la presente invención después de transcurrir aproximadamente el mismo tiempo.
- En otro aspecto más, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior se selecciona 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, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenólido, 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, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de las mismas, y mezclas de las mismas. En una realización, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, etabonato de loteprednol, sus sales fisiológicamente

aceptables, sus combinaciones, y sus mezclas. En otra realización, dicho al menos un glucocorticoide de la técnica anterior es aceptable para usos oftálmicos.

También se describen composiciones que comprenden al menos un mimético de un glucocorticoide en el tratamiento, control, reducción, o mejora de tales afecciones.

- 5 En otro aspecto de la presente descripción, las composiciones comprenden al menos un agonista del receptor de glucocorticoides disociado ("DIRGA"). Según se utiliza en la presente memoria, un DIRGA puede comprender cualquier enantiómero de la molécula o una mezcla racémica de los enantiómeros.

En otro aspecto más, las composiciones comprenden un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de al menos un DIRGA.

- 10 En otro aspecto más, las composiciones comprenden: (a) un DIRGA, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente anti-infeccioso.

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



- 15 en donde A y Q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos, grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo no sustituidos y sustituidos, grupos cicloalqueno y heterocicloalqueno no sustituidos y sustituidos, grupos cicloalquino y heterocicloalquino no sustituidos y sustituidos, y grupos heterocíclico no sustituidos y sustituidos; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₅ no sustituidos (alternativamente, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃), grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₅ sustituidos (alternativamente, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃),
20 grupos cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituidos, y grupos cicloalquilo C₃-C₁₅ (alternativamente, C₃-C₆, o C₃-C₅); R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₅ no sustituidos (alternativamente, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃), grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₅ sustituidos (alternativamente, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃), grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituidos (alternativamente, C₃-C₆, o C₃-C₅), grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo C₃-C₁₅ sustituidos (alternativamente, C₃-C₆, o C₃-C₅), grupos arilo, grupos heteroarilo, y grupos heterocíclicos; B comprende un grupo carbonilo, amino, hidrocarbonado divalente, o heterohidrocarbonado; E es un grupo hidroxilo o amino; y D es está ausente o comprende un grupo carbonilo, -NH-, o -NR', en donde R' comprende un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₁₅ no sustituido o sustituido (alternativamente, C₁-C₁₀, o C₁-C₅, o C₁-C₃); y en donde R¹ y R² pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido o sustituido.

- 30 En una realización de la presente descripción, B puede comprender uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

En otra realización, B puede comprender un grupo alquilencarbonilo, alquilenoxicarbonilo, alquilencarboniloxi, alquilenoxicarbonilamino, alquilenamino, alquencilencarbonilo, alquencilenoxicarbonilo, alquencilencarboniloxi, alquencilenoxicarbonilamino, alquencilenamino, alquencilencarbonilo, alquencilenoxicarbonilo, alquencilencarboniloxi, alquencilenoxicarbonilamino, alquencilenamino, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, o ureido.

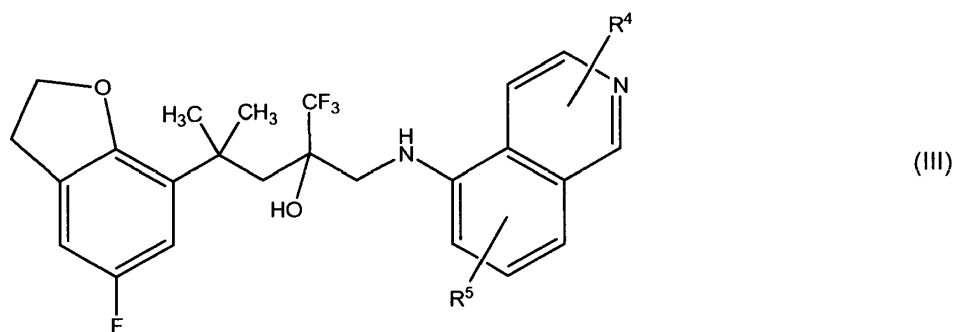
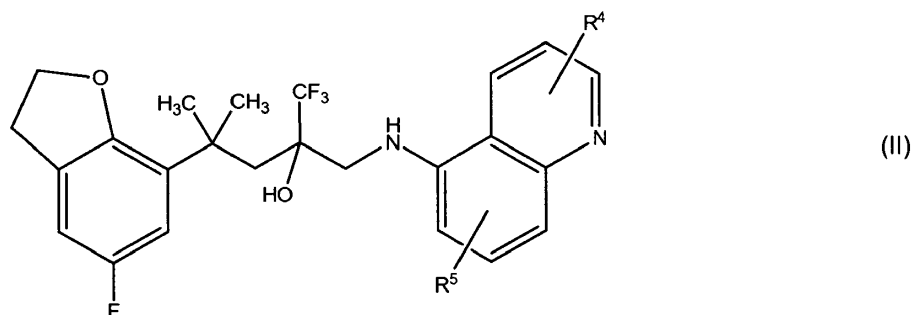
- En otra realización más, A y Q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sustituidos con al menos un átomo de halógeno, un grupo ciano, grupo hidroxilo, o grupo alcoxi C₁-C₁₀ (alternativamente, grupo alcoxi C₁-C₅, o grupo alcoxi C₁-C₃); R¹, R², y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos (preferiblemente, grupos alquilo C₁-C₃); B es un grupo alquilo C₁-C₅ (alternativamente, grupos alquilo C₁-C₃); D es el grupo -NH- o -NR'-, en donde R' es un grupo alquilo C₁-C₅ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁-C₃); y E es el grupo hidroxilo.

En otra realización más, A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos (preferiblemente, grupos alquilo C₁-C₃); B es un grupo alquilenilo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo alquilo C₁-C₁₀ completamente halogenado (preferiblemente, un grupo alquilo C₁-C₅ completamente halogenado; más preferiblemente, un grupo alquilo C₁-C₃ completamente halogenado).

En otra realización más, A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo

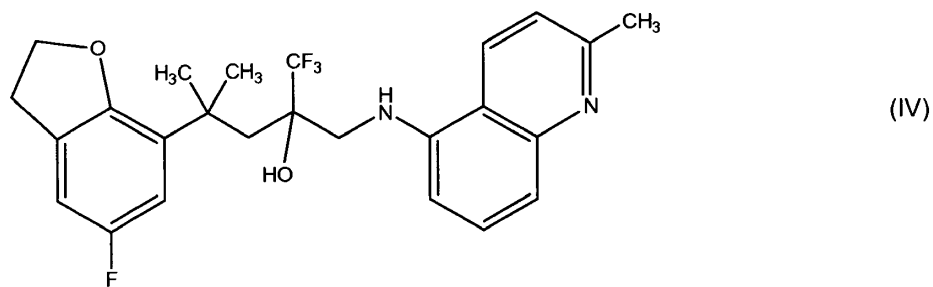
-NH-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo trifluorometilo.

En una realización adicional, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula II ó III.



- 5 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 no sustituidos (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ sustituidos (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ no sustituidos (alternativamente, C₃-C₆ o C₃-C₅), y grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ sustituidos (alternativamente, C₃-C₆ o C₃-C₅).

- 10 En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula IV.



- 15 Los métodos para preparar los compuestos de Fórmula 1, II, III, o IV se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6.897.224; 6.903.215; 6.960.581. Otros compuestos más para preparar tales compuestos se pueden encontrar también en la Publicación de la Patente de los Estados Unidos Núm. 2006/0116396 o la Solicitud de Patente PCT WO 2006/050998 A1.

- Los ejemplos de los compuestos que tienen la Fórmula I incluyen 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-1(2H)-ona, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxil-4-metil-2-trifluorometil-
- 20

pentilamino]quinolina, 5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2[1H]-ona, 6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-

metilquinolina, 8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-

metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-

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

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

1. (a) A es un grupo arilo sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;
2. (b) R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅;
3. (c) R³ es el grupo trifluorometilo;
- 20 4. (d) B es alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, o alquinilo C₂-C₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de B es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;
5. (e) D está ausente;
6. (f) E es el grupo hidroxilo; y
- 25 7. (g) Q es un grupo azaindolilo sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, 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 está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-

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

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

- (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente 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, carbocicloalqueno C₂-C₈, arilalqueno C₂-C₈, heterociclilalqueno C₂-C₈, o heteroarilalqueno C₂-C₈, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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.

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; y (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.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, o alquino C₂-C₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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, alqueno C₂-C₅, C₂-C₅alquino, alcanoilo C₁-C₃, cicloalquilo C₁-C₃, heterociclilo, 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, C₁-C₅alcoxycarbonilamino,

alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional 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-dichlorobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-

metoxifenil)-2-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-1,1,1-

trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxilo-4-metil-2-

trifluorometilpentil]benzonitrilo; 2-(3,5-dibromobencil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-4-metilpentan-2-ol.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo, o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquínilo C₂-C₅, alcanilo C₁-C₃, cicloalquilo C₁-C₃, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquínil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente 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 sustituido independientemente de manera opcional 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 está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional 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-isindol, 2,3-dihidro-1H-indol, cromano, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 4H-benzo[1,4]tiazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 1,2-dihidrobenzo[d][1,3]oxazin-4-ona, 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 2,3-dihidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 1,2-dihidropirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona, pirrolo[3,4-c]piridin-1,3-diona, 1,2-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, o tetrahidro[b][1,4]diazepinona, cada uno sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de Q es independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquínilo C₂-C₅, cicloalquilo C₁-C₃, heterociclilo, arilo,

- heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueni(C₂-C₅)oxi, alquini(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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre 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 está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, o ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional 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-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(6-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]benzaldeído; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-furan-3-il-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[3,3,3-trifluoro-2-(6-fluoro-4-metilcroman-4-ilmetil)-2-hidroxipropil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-{3-[1-(benciloxiimino)etil]fenil}-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-{3-[1-(metoxiimino)etil]fenil}-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidroxi-4-{3-[1-(hidroxiiimino)etil]fenil}-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-metil-4-{3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenil}-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-ilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-{3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil}-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-hidroximetil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1H-quinolin-4-ona; 6-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2-difluorometoxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-bifenil-3-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-isopropoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-etoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,5-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,2-dihidroindazol-3-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 5 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-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)-1,1,1-

trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-

fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

trifluorometilpentil]-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-1λ⁴-benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-

hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin--4-ona; 1-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-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.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde A, R', R², B, D, E, y Q tienen los significados descritos inmediatamente antes, y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcóxicarbonilo, 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 sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidróxido, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitró, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o disustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo, heteroarilo, o cicloalquilo C₅-C₁₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclo, 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, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-

C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

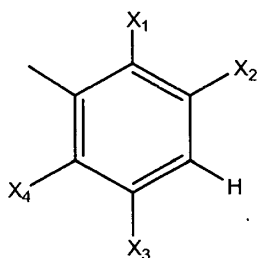
(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(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 opcionalmente sustituido que tiene la fórmula



en donde X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente entre el 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 un sulfóxido o una sulfona, alcanilo C₁-C₅, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, acil(C₁-C₅)oxi, alcanilo(C₁-C₅)amino, carbamilo(C₁-C₅)oxi, urea, arilo, y amino en donde el átomo de nitrógeno puede estar mono- o di-sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y en donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₅, y en donde cualquier átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar sustituido independientemente 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, sustituido independientemente de manera opcional 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 un sulfóxido o una sulfona, alcanilo C₅-C₅, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, acil(C₁-C₅)oxi, alcanilo(C₁-C₅)amino, carbamilo(C₁-C₅)oxi, urea, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₅, y amino en donde el átomo de nitrógeno puede estar mono- o di-sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅, y en donde cualquier átomo de nitrógeno del grupo urea puede estar sustituido independientemente con alquilo C₁-C₅.

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

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, 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, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino,

aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterociclilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalqueno C₂-C₈, arilalqueno C₂-C₈, heterociclilalqueno C₂-C₈, o heteroarilalqueno C₂-C₈, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo;

(d) B es alqueno C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, o alquino C₂-C₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alqueno(C₂-C₅)oxi, alquino(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, C₁-C₅ alquilaminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-

ilmetil)pentan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-

pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]-[3-

metilpiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]-[2-fluoropiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; y 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]-[2-trifluorometilpiridin]-2-ilmetil)butil]fenol.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alcaniloil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

(c) R³ es el grupo trifluorometilo;

(d) B es alqueno C₁-C₅, alquenoileno C₂-C₅, o alquinoileno C₂-C₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alcaniloil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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 está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional 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]piridin-5-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carbonitrilo;

- 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-idroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-idroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[2,3-d]piridazin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(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-idroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-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 6-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-idroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-io; cloruro de 6-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-idroxi-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-metoxifenil)-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-metoxifenil)-4-

metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrol[3,2-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo[3,2-c]piridin-2-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-pirrol[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-indol-6-carboxílico; dimetilamiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico {2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-il}morfolin-4-ilmetanona; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico dimetilamiduro de ácido; {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-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; amiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-nitro-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrilo; N-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-1-5-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-indol-5-carbonitrilo; éster 2-trimetilsilaniletilico de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; 2-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}piperidin-1-ilmetanona; metilamiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; 1-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}piperidin-4-ona; (2-hidroxietil)amiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona; cianometilamiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; (2-dimetilaminoetil)amiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}(4-metilpiperazin-1-il)metanona; éster metílico de ácido {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}aminoacético; carbometilamiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; éster metílico de ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}amino)butírico; ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}amino)acético; ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil}amino)butírico; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonyl-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; amiduro de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; dimetilamiduro de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; cianometilamiduro de ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-ilmetanona; {2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}morfolin-4-ilmetanona; amiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}morfolin-4-ilmetanona; 2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-quinolin-4-ilmetilhexan-2-ol; 2-[2-hidroxi-4-metil-4-(5-metilsulfanil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 7-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)-2,3-dihidrobencofuran-5-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonyl-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilsulfanilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonyl-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; dimetilamiduro de ácido 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-sulfónico; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-(5-fenil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-isopropilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-hidroxi-

- 2,4-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-5-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[2-hidroxi-4-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-o-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-m-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-2-(1H-indol-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]piridin-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-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-dihidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-dihidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(6-metoxi-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-dihidropirrol[3,2-c]piridin-4,6-diona; 6-[4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidino-2,4-diona; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-2-(1H-pirrol[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}fenilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il}fenilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il}furan-2-ilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il}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]piridin-2-carbonitrilo; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrilo; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]quinolin-2-ol; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrilo; 2-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[3-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 2-[3-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-

metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-m-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metilquinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1,1-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-1,1,1-dimetilbutil]-5-fluorofenol; y 2-(5,7-dimetilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₈)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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, 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 sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de R³ es independientemente alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, C₂-C₅alquino, cicloalquilo C₁-C₃, 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, hidroxi, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo;

(d) B es alquilenilo C₁-C₅, alquenoileno C₂-C₅, o alquinoileno C₂-C₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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, sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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 está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional 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-hidroxi-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; éster metílico de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanoico; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 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-dihidrobencofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dimetil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5,5-trimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-

ilmetil)heptan-4-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1-ciclohexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclobutil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-in-3-ol; 1-fluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2,2-difluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilhexan-3-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrolol[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-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]-4-fluorofenol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-pirrolol[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(3-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-bromo-1H-indol-2-ilmetil)-1,1-difluoro-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metilpentan-2-ol; y 2-[2-difluorometil-2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-4-metilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfoxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_5 , en donde uno o ambos son independientemente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 , alquil(C_1-C_5)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 o arilo;

(c) R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C_1-C_8 , carboxi, alcoxicarbonilo, arilalquilo C_1-C_8 , arilhaloalquilo C_1-C_8 , heterociclicalquilo C_1-C_8 , heteroarilalquilo C_1-C_8 , carbocicloalquenilo C_2-C_8 , arilalquenilo C_2-C_8 , heterociclicalquenilo C_2-C_8 , o heteroarilalquenilo C_2-C_8 , cada uno sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de R^3 es independientemente alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , C_2-C_5 alquinilo, cicloalquilo C_1-C_3 , fenilo, alcoxi C_1-C_5 , fenoxi, alcanilo C_1-C_5 , aroilo, alcoxi(C_1-C_5)carbonilo, alcanilo(C_1-C_5)oxi, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, dialquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, alcanoil(C_1-C_5)amino, alcoxi(C_1-C_5)carbonilamino, alquil(C_1-C_5)sulfonilamino, alquil(C_1-C_5)aminosulfonilo, dialquil(C_1-C_5)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 , ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 , alquil(C_1-C_5)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

(d) B es alquilenilo C_1-C_5 , alquenilenilo C_2-C_5 , o alquinilenilo C_2-C_5 , cada uno sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de B es independientemente alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, halógeno, amino, u oxo;

(e) D está ausente;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , alquinilo C_2-C_5 , alcanilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_1-C_3 , heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5 , alquenil(C_2-C_5)oxi, alquinil(C_2-C_5)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C_1-C_5)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, dialquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, alcanilo(C_1-C_5)amino, alcoxi(C_1-C_5)carbonilamino, alquilsulfonil(C_1-C_5)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C_1-C_5)aminosulfonilo, dialquil(C_1-C_5)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 , alquil(C_1-C_5)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , acilo, silanil(C_1-C_3)oxi, alcoxi(C_1-C_5)carbonilo, carboxi, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 , o trifluorometilo.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un arilo, heteroarilo, heterociclilo, o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , alquinilo C_2-C_5 , alcanilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_1-C_3 , heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_5 , alquenil(C_2-C_5)oxi, alquinil(C_2-C_5)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C_1-C_5)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, dialquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, alcanilo(C_1-C_5)amino, alcoxi(C_1-C_5)carbonilamino, alquilsulfonil(C_1-C_5)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C_1-C_5)aminosulfonilo, dialquil(C_1-C_5)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C_1-C_5 , alquil(C_1-C_5)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

(b) R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , arilalquilo C_5-C_{15} , o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se unen comúnmente forman un anillo de espirocicloalquilo C_3-C_8 ;

(c) B es el grupo carbonilo o el grupo metileno, que está sustituido independientemente de manera opcional con uno o dos grupos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , 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 está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅; y

(g) Q comprende un anillo de heterociclilo de 5 a 7 miembros fusionado a heteroarilo o un anillo de heterociclilo a 5 a 7 miembros, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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 está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, y ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional 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-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

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

trifluorometilpentil]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-furo[3,2-b]piridin-7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[5,4-b]piridin-7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-furo[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-dihidropirrol[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-

dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidroxi-4-(5-

metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidroxi-4-(5-

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

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene 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, alcoxicarbonilo, 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 sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanoil(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde R³ no puede ser trifluorometilo.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un arilo, heteroarilo, heterociclilo, o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, aroilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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, alquenilenilo C₂-C₅, o alquinilenilo C₂-C₅, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 sustituido opcionalmente 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 C₁-C₃, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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-1-2-il-metil)-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-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(5-bromo-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrilo; 2-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo; 2-[4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-

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

5 En una realización adicional, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

(a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;

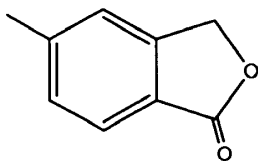
(c) R³ es carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxicarbonilo, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterocicilalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈, carbocicloalquenilo C₂-C₈, arilalquenilo C₂-C₈, heterocicilalquenilo C₂-C₈, o heteroarilalquenilo C₂-C₈, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, 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, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona;

(d) B es el grupo metileno o carbonilo;

(e) D es el grupo -NH-;

(f) E es el grupo hidroxilo; y

(g) Q comprende el grupo



Los ejemplos 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-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-ciclohexilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(4-terc-butilbencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-bifenil-4-ilmetil-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-naftalen-2-ilmetil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-bencil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-

5 oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3,4-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3,4-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(3-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3,5-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2,5-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2,5-difluorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(2-metilbencil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)₄-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2-clorobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(2-bromobencil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibencil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-(3,5-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-2-(2-metoxibencil)₄-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 12-hidroxi-2-(2-hidroxibencil)-4-metil-4-fenilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanoico; 15-[2-bencil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentilamino]-3H-isobenzofuran-1-ona; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilmetilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro de ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico; (1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amiduro 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 otra realización más, dicho al menos un DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

60 (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, 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, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino,

aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente 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 sustituido independientemente de manera opcional 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 -NR⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, C₁-C₈ alcoxi, C₂-C₈ alqueniloxi, C₂-C₈ alquiniloxi, hidroxilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, ariloxi, acilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterocicilalquilo C₁-C₈, heteroaril-C₁-C₈alquilo, carbocicloalquenilo C₂-C₈, arilalquenilo C₂-C₈, heterocicilalquenilo C₂-C₈, heteroarilalquenilo C₂-C₈, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre es oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno sustituido independientemente de manera opcional con uno a tres grupos sustituyentes, en donde cada grupo sustituyente de R⁶ y R⁷ are independientemente alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₁-C₃, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, C₁-C₅alquilaminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanilo(C₁-C₅)amino, C₁-C₅alcoxicarbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o sulfona; y

(g) Q comprende un grupo heteroarilo sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-C₅, alquenil(C₂-C₅)oxi, alquinil(C₂-C₅)oxi, ariloxi, acilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarboniloxi, alquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, dialquil(C₁-C₅)aminocarboniloxi, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, nitro, o amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅; o ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅; o alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una sulfona, en donde cada grupo sustituyente de Q está sustituido independientemente de manera opcional 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 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-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-metilfenil)-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-metoxifenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 3-benzofuran-7-il-1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; 7-[3-amino-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-butil]-2,3-dihydrobenzofuran-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-indol-6-carbonitrilo; N-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-hidroxilamina; y 2-(3-amino-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetil-butil)-4-fluoro-fenol.

En otra realización más, dicho al menos un DIRGA 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, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, carboxi, alcoxicarbonilo, 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 sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, fenilo, alcoxi C₁-C₅, fenoxi, alcanilo C₁-C₅, aroilo, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, alcanilo(C₁-C₅)oxi, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, alcanilo(C₁-C₅)amino, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, oxo, trifluorometilo, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o disustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un sulfóxido o una 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-metilbutilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-1-ciclopentil-3-(5-fluoro-2-

metoxifenil)-3-metil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-1-ciclopentilmetil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-

butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-

butilamina; 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-butilamina; 2-[3-amino-1,1,3-trimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-butil]-4-fluoro-fenol; 2-[2-amino-4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2,4-dimetil-

pentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrilo.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar una secuela inflamatoria de una infección oftálmica. En una realización, dicha secuela inflamatoria comprende inflamación aguda. En otra realización, dicha secuela inflamatoria comprende inflamación crónica. La composición farmacéutica oftálmica comprende: (a) al menos un DIRGA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente anti-infeccioso como se define en las reivindicaciones. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

La concentración de un DIRGA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha composición oftálmica puede estar 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).

En una realización, una composición de la presente invención está en forma de suspensión o dispersión. En otra

realización, la suspensión o dispersión se basa en una disolución acuosa. Por ejemplo, una composición de la presente invención puede comprender una solución salina estéril. En otra realización más, se pueden recubrir partículas de tamaño micrométrico o nanométrico de un DIRGA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente anti-infeccioso con un tensioactivo fisiológicamente aceptable (los ejemplos se describen más abajo), después las partículas recubiertas se dispersan en un medio líquido. El recubrimiento puede mantener las partículas en una suspensión. Semejante 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 cual se administra la suspensión.

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

Los ejemplos de agentes antibacterianos obtenidos biológicamente incluyen aminoglicósidos (p. ej., amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomicina, fortimicinas, gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, neomicina undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomomicina, estreptomicina, tobramicina, trospectomicina), amfenicoles (p. ej., azidamfenicol, cloramfenicol, florfenicol, tiamfenicol), ansamicinas (p. ej., rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina, rifaximina), β -lactamas (p. ej., carbacefemos (p. ej., loracarbef), carbapenemos (p. ej., biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cefalosporinas (p. ej., cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapeno pivoxilo, cefaclidina, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefinenoxima, cefodizima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, cenibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetilo sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefaradina, pivcefalexina), cefamicinas (p. ej., cefbuperazona, cefinetazol, cefminox, cefotetan, cefoxitina), monobactamas (p. ej., aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacefemos, flomoxef, moxalactama), penicilinas (p. ej., amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, asposicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, meticilina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, hidroyoduro de penetamato, penicilina G benetamínica, penicilina G benzatínica, penicilina G benzhidrilamínica, penicilina G cálcica, penicilina G hidrabamínica, penicilina G potásica, penicilina G procaínica, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatínica, penicilina V hidrabamínica, 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, miocamicina, oleandomicina, primicina, roquitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, troleandomicina), polipéptidos (p. ej., amfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina s, gramicidina(s), mikamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina zinc), tetraciclina (p. ej., apicilina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina), cicloserina, mupirocina, y tuberina.

Los ejemplos de los agentes antibacterianos sintéticos incluyen 2,4-diaminopirimidinas (p. ej., brodimoprima, tetroxoprima, trimetoprima), nitrofuranos (p. ej., furaltadona, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurpazina, 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, temafoxacina, tosufloxacina, trovafloxacina, o una fluoroquinolona que tiene el nombre químico de monohidrocloruro de ácido 7-[(3R)-3-aminoheptahidro-1H-azepin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico), sulfonamidas (p. ej., acetilsulfametoxipirazina, bencilsulfamida, cloraminas B, cloraminas T, dicloramina T, n^2 -formilsulfisomidina, n^4 - β -D-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoil)sulfanililida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclopiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n^4 -sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, N-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, 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, metenamina, anhidrometileno-citrato de metenamina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina, taurolidina, y xibomol. En una realización, una composición de la presente invención comprende un agente anti-

infectivo 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 monohidrocloruro de ácido 7-[(3R)-3-amino-6-hidro-1H-azepin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico.

Los ejemplos de los agentes antivirales incluyen Rifampina, Ribavirina, Pleconarilo, Cidofovir, Aciclovir, Penciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Famciclovir, Foscarnet, Vidarabina, Amantadina, Zanamivir, Oseltamivir, Resquimod, antiproteasas, interferón PEGilado (Pegasys[™]), anti-proteasas de VIH (p. ej. lopinivir, saquinavir, amprenavir, , inhibidores de la unión de VIH nucleótidos (p. ej., AZT, Lamivudina, Abacavir), inhibidores de la unión de VIH no nucleótidos, Doconosol, interferones, hidroxitolueno butilado (BHT), e Hipericina.

Los ejemplos de los agentes antifúngicos obtenidos 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, cetoconazol, lanoconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (p. ej., tolclato, tolindato, tolnaftato), triazoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), acrisorcina, amorolfina, bifenammina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, dihidrocloruro de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbano, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, propionato sódico, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtiona, ácido undecilénico, y propionato de cinc.

Los ejemplos de los agentes antiprotazoicos incluyen sulfato de polimicina B, bacitracina-cinc, sulfato de neomicina (p. ej., Neosporina), imidazoles (p. ej., clotrimazol, miconazol, cetoconazol), diamidinas aromáticas (p. ej., isetionato de propamidina, Brolene), polihexametilenbiguanida ("PHMB"), clorhexidina, pirimetamina (Daraprim[®]), sulfadiazina, ácido folínico (leucovorina), clindamicina, y trimetoprim-sulfametoxazol.

En un aspecto, el agente anti-infeccioso se selecciona del grupo que consiste en bacitracina-cinc, cloranfenicol, hidrocloruro 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, amfotericina B, natamicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina, clotrimazol, isetionato de propamidina, polihexametilenbiguanida, clorhexidina, pirimetamina, sulfadiazina, ácido folínico (leucovorina), clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, y sus combinaciones.

La concentración del agente anti-infeccioso en tal composición oftálmica puede encontrarse 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).

En otro aspecto, una composición de la presente invención puede comprender adicionalmente un tensioactivo no iónico, tal como polisorbato (tales como polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilensorbitán), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán), conocidos comúnmente por sus nombres comerciales de Tween[®] 80, Tween[®] 60, Tween[®] 20), poloxámeros (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los conocidos comúnmente por sus nombres comerciales de Pluronic[®]; 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 comerciales de Tetronic[®]; p. ej., Tetronic[®] 1508 o Tetronic[®] 908, etc.), otros tensioactivos no iónicos tales como Brij[®], Mirj[®], 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 of Pharmacy," 21^a Ed., pág. 291 y los contenidos del capítulo 22, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2006).

La concentración del tensioactivo no iónico, cuando está presente, en una composición de la presente invención se

puede encontrar 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).

- 5 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 la aplicación al ojo. Se pueden emplear otros agentes en la composición para una variedad de propósitos. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tamponadores, conservantes, co-disolventes, aceites, humectantes, emolientes, estabilizadores, o antioxidantes. Los conservantes solubles en agua que se pueden
10 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 feniletílico. 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 tamponadores solubles en agua que se pueden emplear son carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de
15 sodio, bicarbonato de sodio, etc., aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos ("US FDA") para la ruta de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema entre aproximadamente 2 y aproximadamente 11. Como tal, el agente tamponador puede representar tanto como aproximadamente 5% en una base peso por peso de la composición total. También se pueden incluir en la formulación electrolitos tales como, pero no limitados a, cloruro de sodio y
20 cloruro de potasio.

En un aspecto, el pH de la composición está en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 11. Alternativamente, el pH de la composición está 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 dicho intervalos de pH.

- 25 En otro aspecto, la composición tiene un pH de aproximadamente 7. Alternativamente, la composición tiene un pH en el 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 diseñado para facilitar la administración de la composición en el sujeto o para promover la biodisponibilidad en el
30 sujeto. En otro aspecto más, el compuesto modificador de la viscosidad se puede seleccionar de manera que la composición no se disperse fácilmente después de haber sido administrada en el vítreo. Tales compuestos pueden intensificar la viscosidad de la composición, e incluyen: polioles monoméricos, tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol; polioles poliméricos, tales como, polietilenglicol; diferentes polímeros de la familia de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), carboximetilcelulosa ("CMC") sódica, hidroxipropilcelulosa ("HPC");
35 polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, tales como, dextrano 70; proteínas solubles en agua, tales como gelatina; polímeros 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 pueden encontrar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 centipoises ("cps").

- 40 En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar una secuela inflamatoria de una infección oftálmica. En una realización, la composición comprende: (a) al menos a DIRGA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en las reivindicaciones, (b) un agente antiinfeccioso; y (c) un agente antiinflamatorio distinto de dicho DIRGA, y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El DIRGA, el agente antiinfeccioso, y el agente antiinflamatorio distinto de dicho
45 DIRGA, y de sus sales farmacéuticamente aceptables están presentes en cantidades eficaces para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar las afecciones. 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 ; sus combinaciones; y sus mezclas.

- Los ejemplos de los AINE son: derivados de ácido aminoarilcarboxílico (p. ej., ácido enfenámico, etofenamato, ácido
50 flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados de ácido arilacético (p. ej., aceclofenaco, acetmetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetina guacilo, bromfenaco, bufenamaco, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco sódico, etodolaco, felbinaco, ácido fenclózico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiazínico, mofezolaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepiraco),
55 derivados de ácido arilbutírico (p. ej., bumadizona, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (p. ej., clidanaco, ceterolaco, tinoridina), derivados de ácido arilpropiónico (p. ej., alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, picetoproleno, pirprofeno, pranoprofeno, ácido

protizínico, suprofeno, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (p. ej., difenamizol, epirizol), pirazonas (p. ej., apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, 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, salicilamiduro de ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazinocarboxamidas (p. ej., ampiroxica, droxicam, isoxicam, lornoxicam, 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, proquazona, superóxido dismutasa, tenidap, zileutón, sus sales fisiológicamente aceptables, sus combinaciones, y sus mezclas

En otro aspecto de la presente invención, el 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 modulando la expresión de genes que contienen el elemento de respuesta al 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 linfocitos T (A. E. Giorgini et al., *Horm. Metab. Res.* Vol. 31, 1-4 (1999)). Más recientemente, se ha demostrado que el agonista de PPAR γ natural 15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2 (o "15-desoxi- Δ -12,14-PG J2"), inhibe la neovascularización y la angiogenesis (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, describe métodos para inhibir la proliferación de células hiperproliferativas sensibles a PPAR γ mediante el uso de agonistas de PPAR γ ; Spiegelman et al., describen numerosos agonistas de PPAR γ sintéticos así como los métodos para el diagnóstico de células hiperproliferativas sensibles a PPAR γ . Los PAR se expresan diferencialmente en células enfermas frente a 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, los coriocapilares, el tracto uveal, la epidermis 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 los mismos. Otros agonistas de PPAR γ incluyen Clofibrato (2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionato de etilo), ácido clofíbrico (ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico), GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-{2-(metil-2-piridinilamino)etil}-L-tirosina), GW 7647 (ácido 2-{{4-{2-[(ciclohexilamino)carbonil](4-ciclohexilbutil)amino}etil}fenil}tio)-2-metilpropanoico), y WY 14643 (ácido {{4-cloro-6-{(2,3-dimetilfenil)amino}-2-pirimidinil}tio}acético). GW 1929, GW 7647, y WY 14643 son asequibles comercialmente, por ejemplo, de Koma Biotechnology, Inc. (Seul, Corea). 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 no limitante de un agonista de PPAR- δ es GW501516 (asequible de Axxora LLC, San Diego, California o EMD Biosciences, Inc., San Diego, California).

En otro aspecto más, un método para preparar una composición de la presente invención comprende combinar: (i) al menos un DIRGA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones, y (ii) un agente antiinfeccioso; 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. En otra realización más, tal portador comprende una emulsión de un material hidrófobo y agua.

Los tampones fisiológicamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, 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 solución de PBS 5X.

Se puede encontrar que otros también son adecuados o deseables otros tampones en ciertas circunstancias, tales como tampones basados en HEPES (N-{2-hidroxietil}peperazino-N'-{ácido 2-etanosulfónico}) que tiene un pK_a de 7,5 a 25°C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; BES (ácido N,N-bis{2-hidroxietil}2-aminoetanosulfónico) que 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-hidroxipropano) 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-hidrox-3

- 5 {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-hidroxiopropanosulfónico)) 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.

En ciertas realizaciones, se formula una composición de la presente invención en un tampón que tiene un pH ácido, por ejemplo 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 retorne rápidamente a un pH fisiológico después de haber sido administrado al paciente.

- 15 Se debe entender que las proporciones de los diferentes componentes o mezclas en los siguientes ejemplos se pueden ajustar para las circunstancias apropiadas.

Ejemplo 1

- 20 Dos mezclas I y II se elaboran separadamente mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 1. Se mezclan Cinco partes(en peso) de la mezcla I con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	
ciprofloxacina HCl	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Agua purificada	99,55 g
Mezcla II	
Propilenglicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Compuesto de Formula IV	50 g

Ejemplo 2:

- 25 Dos mezclas I y II se elaboran separadamente mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 2. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad
Mezcla I	

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 Formula IV	50 g

Ejemplo 3:

Dos mezclas I y II se elaboran separadamente mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 3. Se mezclan cinco partes (en peso) de la mezcla I con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar 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	7g
Compuesto de Formula II	50 g
EDTA	0.1 mg

Ejemplo 4:

Dos mezclas I y II se elaboran separadamente mezclando los ingredientes enumerados en la Tabla 4. Se mezclan partes (en peso) de la mezcla I con veinte partes (en peso) de la mezcla II durante 15 minutos o más. El pH de la mezcla combinada se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

Tabla 4

Ingrediente		Cantidad
Mezcla I		
	sulfato de tobramicina	0,3 g
	gemfibrozil	0,3 g
	Carbopol 934P NF	0,25 g
	Aceite de oliva	99,15 g
Mezcla II		
	Propilenglicol	7 g
	Glicerina	3 g
	Compuesto de Formula III	50 g
	Ciclosporina A	5 g
	HAP (30%)	0.5 mg
	Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Observación: "HAP" indica fosfonatos de hidroxialquilo, tales como los conocidos con el nombre comercial Dequest®.		

Ejemplo 5:

- 10 Los ingredientes enumerados en la Tabla 5 se mezclan entre sí durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

Tabla 5

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

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto de Formula IV	0.5
trifluridina	0,1
Tiloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100
Observación: "BAK" indica cloruro de benzalconio.	

Ejemplo 6:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 6 se mezclan entre sí durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

5

Tabla 6

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

Ejemplo 7:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 7 se mezclan entre sí durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta de 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

10

Tabla 7

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,75
anfotericina B	0,1
cetorolaco	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo 8:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 8 se mezclan entre sí durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

5

Tabla 8

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,75
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:

Los ingredientes enumerados en la Tabla 9 se mezclan entre sí durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

Tabla 9

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,75
bacitracina cinc	0,2
flurbiprofeno	0,2
levofloxacin	0,3
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

Ejemplo 10:

5 Los ingredientes enumerados en la Tabla 10 se mezclan entre sí durante al menos 15 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 6,2-6,4 mediante el uso de NaOH 1 N para proporcionar una composición de la presente invención.

Tabla 10

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propilenglicol	3
Compuesto de Formula IV	0,75
moxifloxacin	0,2
15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2	0,3
clotrimazol	0,2
Tiloxapol (un tensioactivo)	0,25

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Agua purificada	c.s. hasta 100

En otro aspecto, se incorporan un DIRGA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anti-infeccioso a una formulación para la administración tópica, la administración sistémica, la inyección periocular, o la inyección intravítrea. Una formulación intravítrea inyectable puede comprender deseablemente un portador que proporcione la liberación sostenida de los ingredientes activos, tal como un período más largo de aproximadamente 1 semana (o más largo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 meses). En ciertas realizaciones, la formulación de liberación sostenida comprende deseablemente un portador que es insoluble o apenas insoluble en el humor vítreo. Dicho portador puede ser un líquido con una base oleosa, una emulsión, un gel, o un semisólido. 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.

En una realización, se puede inyectar un compuesto o composición de la presente invención intravítreamente, por ejemplo por a través de la pars plana del cuerpo ciliar, para tratar o prevenir el glaucoma o el progreso del mismo utilizando una aguja de calibre fino, por ejemplo de calibre 25-30. Típicamente, se administra una cantidad de aproximadamente 25 μ l a aproximadamente 100 μ l de una composición que comprende un DIRGA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente. Se selecciona una concentración de semejante DIRGA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo entre los intervalos descritos anteriormente.

En otro aspecto más, se incorpora un DIRGA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un dispositivo oftálmico que comprende un material biodegradable, y se implanta el dispositivo en un sujeto para proporcionar un tratamiento a largo plazo (p. ej., más de aproximadamente 1 semana, o más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 meses) de las secuelas inflamatorias de la infección. Dicho dispositivo puede ser implantado por un médico experto en el tejido ocular o periocular del sujeto.

En otra realización, dicha inflamación es una inflamación crónica.

En otra realización más, dicha infección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en blefaritis, conjuntivitis, queratitis, tracoma, y combinaciones de las mismas. En una realización, dicha infección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en blefaritis anterior, blefaritis posterior, queratitis por herpes simplex, queratitis por herpes zoster, queratitis bacteriana, queratitis fúngica (tales como queratitis por fusarium), queratitis por acantoameba, retinitis por citomegalovirus, retinitis por toxoplasma, conjuntivitis por herpes zoster, conjuntivitis bacteriana, infección bacteriana de los humores acuoso y vítreo, endoftalmitis, panoftalmitis, tracoma, y combinaciones de las mismas.

En otra realización, la composición comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio distinto de un DIRGA y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho agente anti-inflamatorio se selecciona entre los descritos antes. Las concentraciones de DIRGA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el agente anti-inflamatorio, y el agente infeccioso se seleccionan para que estén en los intervalos descritos anteriormente.

En otro aspecto, una composición de la presente invención se administra intravítreamente o periocularmente. En otro aspecto más, se incorpora una composición de la presente invención a un sistema o dispositivo de implante oftálmico, y el sistema o dispositivo de implante se implantan quirúrgicamente en la parte posterior del ojo del paciente para la liberación sostenida del ingrediente o los ingredientes activos. Un sistema o dispositivo de implante típicos para su uso en un método de la presente invención comprenden una matriz biodegradable con el ingrediente o los ingredientes activos impregnados o dispersos sobre ella. Los ejemplos de sistemas o dispositivos de implante oftálmico 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.

En otro aspecto más, una composición de la presente invención se administra una vez a la semana, una vez al mes, una vez al año, dos veces al año, cuatro veces al año, o a una frecuencia adecuada que se determine que es apropiada para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar las secuelas inflamatorias de la infección oftálmica.

Comparación de Glucocorticoides y DIRGA

Una de las acciones no deseables más frecuentes de una terapia con glucocorticoides es la diabetes por esteroides. La razón de esta afección no deseable es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por la inducción de la transcripción de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y el metabolismo de los ácidos grasos que son producidos a partir de la degradación de proteínas (acción catabólica de los 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 ratas tratadas. De este modo, la gluconeogénesis por glucocorticoides se puede comparar con la de un DIRGA midiendo la actividad de esta enzima. Por ejemplo, en un procedimiento, las células se tratan durante 24 horas con la sustancia de ensayo (un DIRGA o un glucocorticoide), y después se mide la actividad TAT. Después se comparan las actividades TAT para el DIRGA y el glucocorticoide seleccionados. 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 en sujetos individuales que se tratan con un glucocorticoide para una afección seleccionada y aquellos que se tratan con un DIRGA para la misma afección.

Otro resultado deseable de terapia con glucocorticoides son las cataratas inducidas por GC. El potencial cataratogénico de un compuesto o composición se puede determinar cuantificando el 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 del cristalino de mamíferos) in vitro. Dicho flujo de iones se puede determinar, por ejemplo, mediante técnicas electrofisiológicas o técnicas de formación de imágenes por flujo de iones (por ejemplo con el uso de colorantes fluorescentes). Un método ilustrativo in vitro para determinar el potencial cataratogénico de un compuesto o composición se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2004/0219512.

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

Otro resultado no deseable más de la terapia con glucocorticoides es el incremento de la PIO en el sujeto. Se puede medir directamente y comparar la PIO de sujetos emparejados de un modo similar tratados con glucocorticoides y con DIRGA para una afección.

ENSAYO: Comparación del DIRGA que tiene la Fórmula IV con dos Corticoesteroides y un AINE en el Tratamiento de la Inflamación

1. INTRODUCCIÓN

Los procesos inflamatorios son de origen multidimensional, y se caracterizan por eventos celulares y moleculares complejos que implican numerosos componentes de los cuales no todos han sido identificados. Las prostaglandinas se encuentran entre estos mediadores y juegan un importante papel en ciertas formas de inflamación ocular. La paracentesis de la cámara anterior del ojo de conejo induce una reacción inflamatoria debido a la desorganización de la barrera hemato-acuosa ("BAB"), que está mediada, al menos en parte, por la prostaglandina E_2 [Referencias 1 - 3 de más abajo]. La administración intraocular o tópica de PGE_2 desorganiza la BAB. [Referencia 4, más abajo]. El programa de tratamiento adoptado en este estudio fue similar al programa de tratamiento con AINE clínico (Ocufeno) utilizado por los cirujanos en pacientes antes de la cirugía de cataratas. Los autores de la presente invención investigaron un agonista de receptor de glucocorticoides dissociado ("BOL-303242-X", compuesto que tiene la Fórmula IV anterior) a diferentes dosis sobre el modelo de paracentesis de conejo que evalúa los niveles de biomarcadores acuosa, y la actividad MPO en el iris-cuerpo ciliar en comparación con vehículo, dexametasona, loteprednol y flurbiprofeno.

2. MÉTODOS

2.1 Fármacos y Materiales

2.1.1. Artículos de Ensayo

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

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

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

5 Especie: Conejo

Raza: New Zealand

Origen: Morini (Reggio Emilia, Italia)

Sexo: Macho

Edad al Comienzo del Experimento: 10 semanas.

10 Intervalo de Peso al Comienzo del Experimento: 2,0-2,4 Kg

Número Total de Animales: 28

Identificación: Oreja marcada con código alfanumérico (esto es, A1 representa artículo de ensayo A y animal 1).

15 Justificación: El conejo es una especie que no es roedor patrón utilizado en estudios farmacodinámicos. El número de animales en este estudio es, a juicio de los investigadores implicados, el número mínimo necesario para realizar de manera apropiada este tipo de estudio y es coherente con las pautas reguladoras en todo el mundo.

20 Aclimatación/Cuarentena: Tras la llegada, un miembro del personal veterinario evaluó los animales en cuanto a su estado de salud general. Pasaron siete días entre la recepción del animal y el inicio del experimento con el fin de que los animales se aclimataran al entorno del laboratorio y para observarlos durante el desarrollo de la enfermedad infecciosa.

25 Cría de Animales: Todos los animales se alojaron en una habitación limpia y desinfectada, con una temperatura constante ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), humedad (relativa, 30%) y en un ciclo de luz oscuridad constante (iluminado entre las 8,00 y las 20,00). Tuvieron acceso a alimento comercial y luz *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%). Cuatro conejos fueron reemplazados por animales de edad y peso similares del mismo proveedor debido a que tres de ellos mostraron signos de inflamación ocular y uno estaba muerto al llegar.

30 Condiciones de Bienestar de los Animales: Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las pautas de la ARVO (Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología) sobre el uso de animales en investigación. No existe un sistema de ensayo alternativo que haya sido validado adecuadamente para permitir la sustitución del uso de animales vivos en este estudio. Se ha realizado un gran esfuerzo para obtener la cantidad máxima de información a la vez que se reduce al mínimo el número de animales requerido para este estudio. Hasta donde saben los autores de la presente invención, este estudio no es innecesario ni duplicativo. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (IACUC) de la Universidad de Catania y cumple los patrones aceptables de cuidado del bienestar animal.

2.3 Preparaciones Experimentales

2.3.1 Diseño del estudio y aleatorización

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

45

Tabla 8

Grupo	Núm. de conejos	Tratamiento		Observaciones y mediciones	Terminación y análisis
I	4	CTR	gotas de 50 µl a 180, 120, 90, y 30 min antes de la primera paracentesis, y a 15, 30,	Observaciones clínicas y diámetro pupilar a 180 y 5 min antes de la primera paracentesis, y 5 min antes de la	Terminación inmediatamente después de la segunda paracentesis.
II	4	BOL 1%			
III	4	BOL 0,5%			
IV	4	BOL 0,1%	90 min después de la primera paracentesis.	segunda paracentesis.	Humor acuoso recogido para mediciones de PGE ₂ , proteína, leucocitos y LTB ₄ .
V	4	LE 0,5%		Paracentesis a 0 y 2 horas.	
VI	4	Dex 0,1%			
VII	4	F 0,03%			Iris-cuerpo ciliar recogido para la medición de la actividad MPO.
CTR = vehículo; BOL = BOL-303242-X; LE = loteprednol etabonato; Dex = dexametasona; F = flurbiprofeno					

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

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

5 B = Ocufero (Flurbiprofeno al 0,03%)

C = Visumetazona (Desmetasona 0,1%)

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

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

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

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

2.3.2 Preparación de reactivos para analizar MPO

2.3.2.1 Tampón fosfato (50 mM; pH = 6)

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

15 2.3.2.2 Bromuro de hexadecil-trimetilamonio (0,5%)

Se disolvieron 0,5 g de bromuro de hexadecil-trimetilamonio en 100 ml de tampón fosfato.

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

Se preparó una nueva disolución. Se diluyeron 10 microlitos de H₂O₂ (30 % en peso) 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.

20 2.4 Protocolos Experimentales

2.4.1 Tratamiento de animales y recolección de muestras

Se colocó cada conejo en un dispositivo de contención y se etiquetó con el código alfanumérico. Las formulaciones se instilaron (50 µl) en el saco conjuntivo 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 dañar 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 del humor acuoso en la segunda paracentesis. El humor acuoso se dividió inmediatamente en cuatro alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su análisis. Después ambos ojos se enuclearon y se extirpó el iris-cuerpo ciliar cuidadosamente, 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 llevó a cabo por medio de una lámpara de hendidura (4179-T; Sbisà, Italia) 180 min y 5 min antes de la primera paracentesis y 5 min antes de la segunda paracentesis. La puntuación clínica se asignó de acuerdo con el siguiente esquema:

0 = normal

1 = dilatación discreta del iris y los vasos conjuntivales

2 = dilatación moderada del iris y los vasos conjuntivales

3 = hiperemia iridal intensa con reflejos flamígeros en la cámara anterior

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

2.4.4 Medida de prostaglandina E₂ (PGE₂)

Para la determinación cuantitativa de la PGE₂ en el humor acuoso se utilizó el kit de Inmunoanálisis de PGE₂ (R&D Systems; Núm. Cat. KGE004; Núm. Lote 240010). Se diluyeron 11 microlitros o 16 µl de humor acuoso hasta 110 µl o 160 µl con la disolución diluyente para el calibrador proporcionada con el kit. Se cargaron 100 microlitros 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 siguiendo el 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 5 microlitros de humor acuoso hasta 100 µl con agua. Se cargaron 20 microlitros de las muestras y los patrones en una placa de 96 pocillos 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 analizar 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 (Improved Neubauer Chamber; Brigh-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 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 siguiendo el 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 analizar las muestras.

2.4.8 Medición de mieloperoxidasa (MPO)

Se midió la actividad de MPO como han descrito previamente Williams et al. [5] Se pesaron cuidadosamente el iris-cuerpos ciliares, se pesaron y se sumergieron en 1 ml de disolución de bromuro de hexadecil-trimetilamonio. 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. Se controló continuamente el cambio de absorbancia a 460 nm durante 5 min por medio de un espectrofotómetro (UV/Vis Spectrometer Lambda EZ 201; Perkin 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:

$$(\Delta / \text{min}) \cdot 10^6$$

Unidades MPO / g = -----

$$\varepsilon \cdot \mu\text{l} \cdot \text{mg}$$

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

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

2.5 Análisis de los Datos

Se expresaron el diámetro pupilar, PGE₂, proteína, PMN, y MPO como la media ± ETM. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando un ANOVA de una vía seguido de una prueba de Newman-Keuls post hoc. La puntuación clínica se expresó como % de ojos y el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando una prueba de Kruskal-Wallis seguida de una Dunn post hoc. Se consideró P<0,05 estadísticamente significativo 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 se presentan en las Tablas T-2 y T-3. No se encontró significación estadística entre el 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 al 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 F al 0,03%, LE al 0,5%, BOL al 0,1%, y BOL al 0,5% fueron estadísticamente significativos versus el CTR (p<0,05).

3.4 Medición de proteína

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

3.6 Medición de Leucotrieno B₄ (LTB₄)

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

3.7 Medición de mieloperoxidasa (MPO)

Los datos brutos se presentan en las Tablas T-12 y T-13. Se ha descubierto una significación estadística para todos los tratamientos vs el 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 0,1%, BOL al 0,5% y BOL al 1%.

4. Discusión

5 Las conclusiones preliminares a partir de los datos generados son:

- BOL-303242-X es activo en este modelo.
- No hubo una diferencia significativa entre estas concentraciones de BOL-303242-X y los controles positivos para AINE y esteroide.

10 No hubo una respuesta a la dosis profunda para BOL-303242-X, quizás porque los autores de la presente invención están o bien a la eficacia máxima o bien a la máxima exposición al fármaco a estas dosis. Sin embargo, los resultados demuestran que BOL-303242-X es tan eficaz como fármaco anti-inflamatorio como algunos de los esteroides y AINE 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 corticoesteroides.

5. Referencias

15 1. Eakins KE (1977). Prostaglandin and non prostaglandin-mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. Exp Eye Res, 25, 483-498.

2. Neufeld AH, Sears ML (1973). The site of action of prostaglandin E2 on the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. Exp Eye Res, 17, 445-448.

20 3. Unger WG, Cole DP, Hammond B (1975). Disruption of the blood-aqueous barrier following paracentesis in the rabbit. Exp Eye Res, 20, 255-270.

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

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

Tabla T-1: Peso corporal de conejo 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
C1	M	2160

ES 2 403 512 T3

ID Conejo	Sexo	Peso Corporal (g)
C2	M	2160
C3	M	2280
C4	M	2400
D1	M	2220
D2	M	2200
D3	M	2180
D4	M	2260
E1	M	2170
E2	M	2330
E3	M	2350
E4	M	2300
F1	M	2190
F2	M	2240
F3	M	2120
F4	M	2200
G1	M	2410
G2	M	2270
G3	M	2310
G4	M	2130
Media $\pm$ 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 primera paracentesis) y a +115 min (5 min antes de la segunda paracentesis), y diferencia calculada entre el valor a +115 min y el valor a -180 min.

Tratamiento	ID 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

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	$\Delta(T3-T1)$
		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%	C1	DX	6,0	5,5	5,5	-0,5
		SX	7,0	6,5	5,5	-1,5
	C2	DX	5,5	6,5	6,0	0,5
		SX	5,5	6,0	5,5	0,0
	C3	DX	6,5	6,0	4,5	-2,0
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	C4	DX	6,5	7,0	6,0	-0,5

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	$\Delta(T3-T1)$
		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

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Diámetro (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	$\Delta(T3-T1)$
	F3	DX	7,5	7,5	7,0	-0,5
		SX	8,0	8,0	7,0	-1,0
	F4	DX	7,0	7,0	6,0	-1,0
		SX	7,5	7,0	6,5	-1,0
BOL al 1%	G1	DX	6,0	6,0	5,5	-0,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	G2	DX	6,0	6,5	5,0	-1,0
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
	G3	DX	6,5	7,0	5,5	-1,0
		SX	6,5	7,0	5,0	-1,5
	G4	DX	6,5	6,5	6,0	-0,5
		SX	6,5	6,0	6,0	-0,5

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

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

ES 2 403 512 T3

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

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica		
			-180 min	-5 min	+115 min
CTR	A1	DX	0	1	3
		SX	0	1	3
	A2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	A3	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
	A4	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
F al 0,03%	B1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	B2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	B3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	B4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
Dex al 0,1%	C1	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	C2	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	C3	DX	0	1	3

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica		
		SX	0	1	3
	C4	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
LE al 0,5%	D1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	D2	DX	0	0	1
		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

Tratamiento	ID Conejo	Ojo	Puntuación Clínica		
		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 %	G 1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2

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

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

Tratamiento	ID Grupo Conejo	N (ojos)	Puntuación (%)				
			0	1	2	3	4
BOL al 1%	G	8	100	--	--	--	--
			-5 min				
CTR	A	8	75	25	--	--	--
F al 0,03%	B	8	100	--	--	--	--
Dex al 0,1%	C	8	75	25	--	--	--
LE al 0,5%	D	8	100	--	--	--	--
BOL al 0,1%	E	8	100	--	--	--	--
BOL al 0,5%	F	8	100	--	--	--	--
BOL al 1%	G	8	100	--	--	--	--
			+115 min				
CTR	A	8	--	--	25	75	--
F al 0,03%	B	8	--	--	100	--	--
Dex al 0,1%	C	8	--	75	--	25	--
LE al 0,5%	D	8	--	75	25	--	--
BOL 0,1%	E	8	--	--	75	25	--
BOL al 0,5%	F	8	--	37.5	62.5	--	--
BOL al 1 %	G	8	--	--	100	--	--

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 2 403 512 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-C1-DX	2,51
	2-C1-SX	N/A
	2-C2-DX	2,32
	2-C2-SX	N/A
	2-C3-DX	2,10
	2-C3-SX	3,03
	2-C4-DX	2,32
	2-C4-SX	1,30
LE al 0,5%	2-D1-DX	² N/D
	2-D1-SX	N/D
	2-D2-DX	N/D

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	PGE ₂ (ng/ml)
	2-D2-SX	0,23
	2-D3-DX	N/D
	2-D3-SX	0,68
	2-D4-DX	N/D
	2-D4-SX	1,10
BOL al 0,1%	2-E1-DX	1,62
	2-E1-SX	1,88
	2-E2-DX	2,15
	2-E2-SX	0,70
	2-E3-DX	1,34
	2-E3-SX	1,03
	2-E4-DX	N/D
	2-E4-SX	N/D
BOL al 0,5%	2-F1-DX	2,31
	2-F1-SX	2,59
	2-F2-DX	N/D
	2-F2-SX	0,53
	2-F3-DX	0,75
	2-F3-SX	0,80
	2-F4-DX	1,62
	2-F4-SX	1,09
BOL al 1%	2-G1-DX	0,50

Tratamiento	Muestra	PGE ₂ (ng/ml)
	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 disponible		
² N/D = no detectable, en 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 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

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
	2-A3-DX	40,09
	2-A3-SX	30,84
	2-A4-DX	41,79
	2-A4-SX	30,35
F al 0,03%	2-B1-DX	20,78
	2-B1-SX	28,80
	2-B2-DX	N/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-C1-DX	31,31
	2-C1-SX	N/A
	2-C2-DX	31,81
	2-C2-SX	N/A
	2-C3-DX	35,95
	2-C3-SX	37,15
	2-C4-DX	32,12
	2-C4-SX	32,40
LE al 0,5%	2-D1-DX	36,14
	2-D1-SX	39,10

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
	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
	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

Tratamiento	Muestra	Proteína (mg/ml)
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 disponible		

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

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

Tabla T-10 Datos brutos de números 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

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	PMN (número/ μ l)
	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
	2-B2-SX	20
	2-B3-DX	10
	2-B3-SX	40
	2-B4-DX	30
	2-B4-SX	20
Dex al 0,1%	2-C1-DX	20
	2-C1-SX	N/A
	2-C2-DX	20
	2-C2-SX	N/A
	2-C3-DX	50
	2-C3-SX	40
	2-C4-DX	20
	2-C4-SX	30
LE al 0,5%	2-D1-DX	N/A
	2-D1-SX	N/A

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	PMN (número/ μ l)
	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
	2-F4-SX	40

Tratamiento	Muestra	PMN (número/ μ l)
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
	<u>2-G4-SX</u>	<u>20</u>
¹ N/A = no disponible		

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

Tratamiento	Grupo de Muestra	Media (número/ μ l)	ETM	n
CTR	A	68,571	6,701	7
F al 0,03%	B	30,000	5,345	7
Dex al 0,1%	C	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

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

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	¹ Volumen (μ l)	² Δ /min	MPO Unidad/g
CTR	A1-DX	41,7	40	0,021	1,11
	A1-SX	42,3	40	0,024	1,26
	A2-DX	46,6	40	0,039	1,85

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	¹ Volumen (μl)	² Δ/min	MPO Unidad/g
	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
	B4-SX	42,6	100	0,061	1,27
Dex al 0,1%	C1-DX	36,4	100	0,029	0,71
	C1-SX	45,8	100	0,031	0,60
	C2-DX	42,9	100	0,064	1,32
	C2-SX	42,7	100	0,023	0,48
	C3-DX	43,0	100	0,019	0,39
	C3-SX	46,8	100	0,024	0,45
	C4-DX	42,3	100	0,023	0,48
	C4-SX	36,1	100	0,021	0,51
LE al 0,5%	D1-DX	38,9	200	0,026	0,30

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	¹ Volumen (μl)	² Δ/min	MPO Unidad/g
	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

ES 2 403 512 T3

Tratamiento	Muestra	Peso iris-cuerpo ciliar (mg)	¹ Volumen (μl)	² Δ/min	MPO Unidad/g
BOL al 1%	G1-DX	32,4	100	0,024	0,66
	G1-SX	43,1	100	0,033	0,68
	G2-DX	30,6	100	0,017	0,49
	G2-SX	39,9	100	0,018	0,40
	G3-DX	41,3	100	0,016	0,34
	G3-SX	44,9	100	0,052	1,02
	G4-DX	36,6	100	0,013	0,31
	G4-SX	36,9	100	0,018	0,43
¹ Volumen = alícuota (μl) del sobrenadante diluido hasta 3 ml para el análisis. Δ/min = media de la pendiente de la línea registrada cada 15 seg durante 5 min ³ N/A = no disponible					

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

Tratamiento	Grupo de Muestra	MPO Media 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

REIVINDICACIONES

1. una composición que comprende: (a) un agonista de receptores de glucocorticoides disociado ("DIRGA"), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente antiinfeccioso; y (c) un portador fisiológicamente aceptable, para su uso en un método para tratar, controlar, reducir, mejorar, o aliviar una secuela inflamatoria de una infección oftálmica,

en donde el DIRGA comprende un compuesto que tiene la Fórmula I



en donde A y Q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, no grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₅ sustituidos y grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₅ sustituidos; R³ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₅ no sustituidos, grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₅ sustituidos, grupo cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituidos, grupo cicloalquilo C₃-C₁₅ sustituidos, grupo arilo, grupos heteroarilo, y grupos heterocíclicos; B es un carbonilo, metileno, etileno, propileno o n-butileno; E es un grupo hidroxilo; y D está ausente o es -NH- o -NR', en donde R' comprende un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₁₅ no sustituido o sustituido; y en donde R¹ y R² pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido o sustituido,

en donde la composición ocasiona un nivel de aumento de presión intraocular menor que una composición que comprende un glucocorticoide.

2. La composición de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el DIRGA tiene la Fórmula I



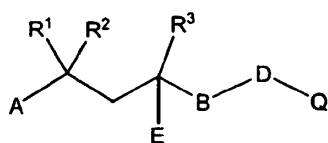
en donde A y Q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sustituidos con al menos un átomo de halógeno, un grupo ciano, grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C₁-C₁₀; R¹, R², y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquilenos C₁-C₃; D es el grupo -NH- o -NR', en donde R' es un grupo alquilo C₁-C₅; y E es el grupo hidroxilo.

3. La composición de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el DIRGA tiene la Fórmula I



en donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de halógeno; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₁₀; R¹ y R² se seleccionan independientemente 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-; E es el grupo hidroxilo; y R³ comprende un grupo alquilo C₁-C₁₀ completamente halogenado.

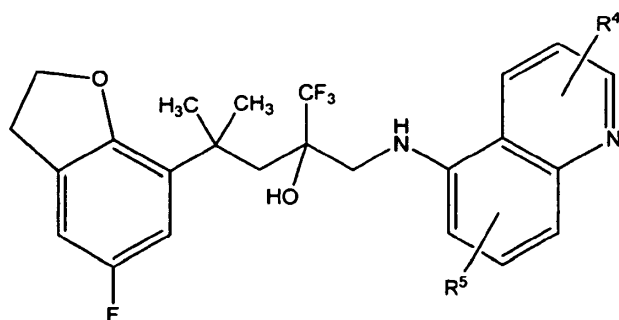
4. La composición de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el DIRGA tiene la Fórmula I



(I)

en donde A comprende un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q comprende un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R¹ y R² se seleccionan independientemente 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; y R³ comprende un grupo trifluorometilo.

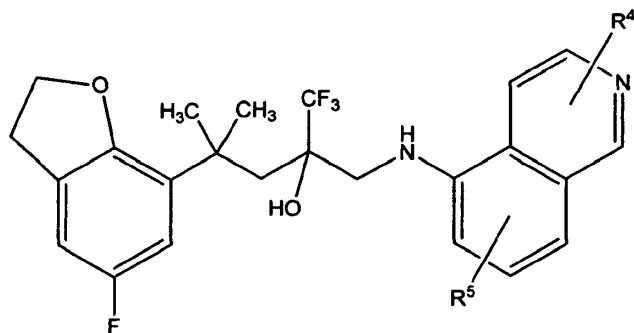
5. La composición de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el DIRGA tiene la Fórmula II



(II)

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

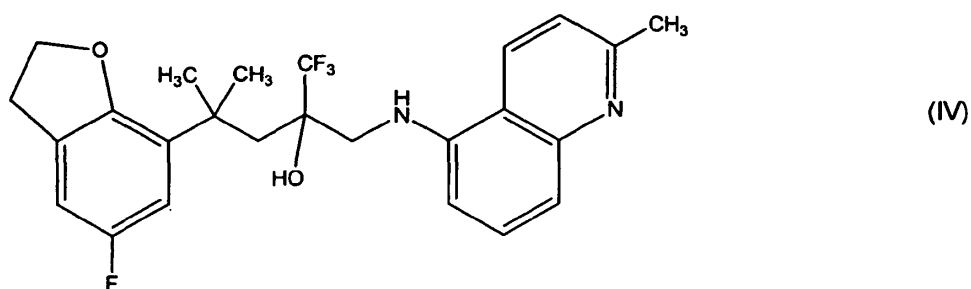
6. La composición de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el DIRGA tiene la Fórmula III



(III)

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

7. La composición de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el DIRGA tiene la Fórmula IV



8. La composición de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el DIRGA tiene la Fórmula I, en donde

- 5 (a) A es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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 C₁-C₃, heterociclo, 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, alcoxi(C₁-C₅)carbonilamino, alquilsulfonil(C₁-C₅)carbonilamino, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, dialquil(C₁-C₅)aminosulfonilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino en donde el átomo de nitrógeno está mono- o di-sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅ o arilo, ureido en donde cualquier átomo de nitrógeno está sustituido independientemente de manera opcional con alquilo C₁-C₅, alquil(C₁-C₅)tio en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente a un 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 se unen comúnmente forman un anillo de espirocicloalquilo C₃-C₈;
- (c) B es el grupo metileno o carbonilo;
- (d) R₃ es heterociclo, arilo, heteroarilo, carbocicloalquilo C₁-C₈, arilalquilo C₁-C₈, arilhaloalquilo C₁-C₈, heterociclalquilo C₁-C₈, heteroarilalquilo C₁-C₈,
- 20 cada uno sustituido independientemente de manera opcional 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.