



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2190431 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21) Øversettelse publisert 2013.11.18

(80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.07.03

(86) Europeisk søknadsnr 08797177.6

(86) Europeisk innleveringsdag 2008.08.05

(87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2010.06.02

(30) Prioritet 2007.08.10, US, 955044 P

(84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR

(73) Innehaver Bausch & Lomb Incorporated, One Bausch & Lomb Place, Rochester, NY 14604-2701, USA

(72) Oppfinner WARD, Keith, Wayne, 5340 Lincoln Road, Ontario, NY 14519, USA
BUCOLO, Claudio, Via Del Tavoliere 10/b, I-95125 Catania, Italia

(74) Fullmektig Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge

(54) Benevnelse **Sammensetninger omfattende en dissosiert glukokortikoid reseptoragonist for behandling eller kontroll av inflammasjon i fremre segment**

(56) Anførte publikasjoner US-A1- 2006 116 396
WO-A1-2004/005229
WO-A1-2008/154129
WO-A2-2008/021728
WO-A2-2008/021729
WO-A2-2008/027796

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelse vedrører sammensetninger for anvendelse i behandling eller kontroll av postoperativ okular inflammasjon av det fremre segment av et øye, og fremgangsmåter for fremstilling av slike sammensetninger. Nærmere bestemt, foreliggende oppfinnelse vedrører sammensetninger som omfatter dissosierte glukokortikoid reseptoragonister ("DIGRAer") og fremgangsmåte for fremstilling av slike sammensetninger.

Øyebetennelse er kjennetegnet av rødhet, hevelse og/eller smerte i tilknytning til infeksjon, iritasjon eller traume i øyet. Vanlige utløsere av øyebetennelse inkluderer allergier, dysfunksjon i meibomianske kjertler, øyesykdommer og oftalmiske kirurgiske prosedyrer.

Den fremre del av øyet (termen som anvendt heri omfatter fremre del av øyeeplet i øyet og tilstøtende vev) er kontinuerlig utsatt for miljøet, og således gir mange muligheter for invasjon av miljømessige virulente patogener. De vanlige typer mikroorganismer som forårsaker oftalmiske infeksjoner er virus, bakterier og sopp. Disse mikroorganismer kan invadere direkte overflaten av øyet og trenge inn i øyeeplet gjennom traume eller kirurgi. Mikroorganismene kan angripe alle deler av øyestrukturen, inkludert bindevev, hornhinne, uvea, glasslegeme, retina, og den optiske nerve. Oftalmiske infeksjoner kan forårsake alvorlig smerte, hovent og rødt vev i eller rundt øyet, og uskarpt og redusert syn.

Kroppens naturlige kaskade aktiveres straks etter invasjon av et fremmed patogen. Leukocytter (neutrofiler, øsinofiler, basofiler, monocytter og makrofager) tiltrekkes til infeksjonsstedet i et forsøk på å eliminere de fremmede patogener gjennom fagocytose. Leukocytter og noen påvirkete vevsceller aktiveres av de patogene til å syntetisere og frigjøre proinflammatoriske cytokiner så som IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α (tumornekrosefaktor- α), GM-CSF (granulocytt-makrofag kolonistimulerende faktor), og MCP-1 (monocytt kjemotaktisk protein-1). Disse frigjorte cytokiner tiltrekker seg deretter ytterligere immunceller til infeksjonsstedet, og forsterker responsen i immunsystemet for å forsvare verten mot de fremmede patogener. For eksempel, IL-8 og MCP-1 er potente kjemoatraktanter for, og aktivatorer av neutrofiler og monocytter, respektivt, mens GM-CSF forlenger overlevelse av disse celler og øker deres respons til andre proinflammatoriske agonister. TNF- α kan aktivere begge typer celler og kan stimulere ytterligere frigivelse av IL-8 og MCP-1 fra disse. IL-1 og TNF- α er potente kjemoatraktanter for T- og B- lymfocytter, som aktiveres til å produsere antistoffer mot fremmed patogen.

Selv om en inflammatorisk respons er essensiell for å klare patogener fra infeksjonsstedet, kan en forlenget eller overaktiv inflammatorisk respons være ødeleggende for det omgivende vev. For eksempel, inflammasjon forårsaker at blodkarene ved infeksjonsstedet fortynnes for å øke blodstrømningen til stedet. Som et resultat blir disse fortynnete kar lekk. Etter langvarig inflammasjon kan de utette karene produsere alvorlig ødem i, og svekke den hensiktsmessige fusjonering av omgivende vev (se for eksempel V.W.M. van Hinsbergh, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Vol. 17, 1018 (1997)). I tillegg, en kontinuerlig dominerende nerve av makrofager ved skadestedet fortsetter produksjonen av toksiner (så som reaktive oksygenformer) og matriksnedbrytende enzymer (så som matriks metalloproteinaser) av disse celler, som er skadelig for både de patogene og vertens vev. Derfor, en forlenget eller overaktiv inflammasjon bør reguleres for å begrense den ikke-tilsiktete skade av kroppen og for å påskynde kroppens gjenvinningsprosess.

Glukokortikoider (også benevnt heri som "kortikosteroider") representerer en av de mest effektive kliniske behandlinger for en rekke inflammatoriske tilstander, inkluderende akutt inflammasjon. Imidlertid kan steroidale medikamenter ha bieffekter som truer pasientens totale helse.

Det er kjent at visse glukokortikoider har et større potensiale for å forhøye intraokulært trykk ("IOP") enn andre forbindelser i denne klasse. For eksempel er det kjent at prednisolon, som er et svært potent okulært anti-inflammatorisk middel, har en større tendens til å forhøye IOP enn fluormetolon, som har moderat okular anti-inflammatorisk aktivitet. Det er også kjent at risiko for IOP-forhøyninger assosiert med total oftalmisk anvendelse av glukokortikoider øker over tid. Med andre ord, langtidsanvendelse av disse midler for å behandle eller kontrollere vedvarende okulare situasjoner øker risiko for betydelige IOP-forhøyninger. I tillegg, anvendelse av kortikosteroider er også kjent å øke risiko for kataraktdannelse i en dose- og varighetsavhengig måte. Straks kataraktene har utviklet seg kan de fortsette å utvikle seg til tross for avslutning av kortikosteroide behandling.

Kronisk administrering av glukokortikoider kan også føre til medikamentindusert osteoporose ved å undertrykke intestinal kalsiumabsorpsjon og inhibere bendannelse. Andre alvorlige bieffekter av kronisk administrering av glukokortikoider inkluderer hypertensjon, hyperglykemi, hyperlipedemi (økte nivåer av triglyserider) og hyperkolesterolemia (forhøyede nivåer av kolesterol) på grunn av effektene av disse legemidler på kroppens metabolske prosesser.

Det er derfor et fortsatt behov for å tilveiebringe forbedrete farmasøytiske forbindelser og sammensetninger for å behandle og kontrollere inflammatoriske sykdommer, tilstander eller forstyrrelser av det fremre segment. Det er også ønskelig å forbedre forbindelser og sammensetningene som forår-

saker et lavere nivå av i det minste en skadelig bieffekt enn en sammensetning som omfatter i det minste et tidligere kjent glukokortikoid anvendt for å behandle eller kontrollere den samme sykdom, tilstand eller forstyrrelse.

5 SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

Som anvendt heri, termen «kontroll» inkluderer også reduksjon, lindring, forbedring og forebygging.

10 Generelt, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser eller sammensetninger for anvendelse i behandling eller kontroll av oftalmiske inflammatoriske sykdommer, tilstander eller forstyrrelser (for eksempel av det fremre segment av øyet (heretter «fremre segment»)) i et individ. Slike inflammatoriske tilstander, sykdommer, tilstander eller forstyrrelser har etiologi, eller produserer, inflammasjon. Nærmere bestemt, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en sammensetning for anvendelse i behandling eller kontrollering av postoperativ okular inflammasjon i det fremre segment av et øye, 15 hvor nevnte inflammasjon er resultatet av en prosedyre valgt blant gruppen som består av fotorefraktiv keratektomi katarakt-fjernende kirurgi, intraokular linse ("IOL") implantasjon, laserassistert in situ keratomileose ("LASIK"), konduktiv keratoplasti, og radial keratotomi hvor nevnte sammensetning omfatter en dissosiert glukokortikoid reseptoragonist ("DIGRA"). Eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor nevnte DIGRA omfatter en forbindelse med formel I

20



25 hvor A omfatter en dihydrobenzofuranylgruppe substituert med et halogenatom; Q omfatter en quinolinyl- eller isoquinolinylgruppe substituert med en C₁-C₁₀ alkylgruppe; R¹ og R² er uavhengig valgt blant gruppen som består av ikke-substituerte og substituerte C₁-C₅ alkylgrupper; B er en C₁-C₃ alkylengruppe; D er NH-gruppe; E er hydroksygruppe; og R³ omfatter en fullstendig halogenert C₁-C₁₀ alkylgruppe.

I et aspekt forårsaker forbindelsene og sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse et lavere nivå av minst en skadelig bieffekt enn en sammensetning som omfatter minst en glukokortikoid ifølge 30 teknikkens stand anvendt for å behandle eller kontrollere samme sykdom, tilstand eller forstyrrelse.

De inflammatoriske sykdommer, tilstander eller forstyrrelser i det fremre segment er postoperative (eller postkirurgiske) okulære inflammasjoner resulterende fra prosedyrer valgt blant gruppen som

består av fotorefraktiv keratektomi, kataraktfjernende kirurgi, intraokular linse ("IOL") implantering, laserassistert in situ keratomilose ("LASIK"), konduktiv keratoplasti, og radial keratotomi.

- 5 De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte en oftalmisk topikal formulering; injiserbar formulering; eller implanterbar formulering, system eller anordning.

En slik formulering, system eller anordning kan appliseres eller tilveiebringes til det fremre segment av øyet.

- 10 Nevnte minst ene skadelige bieffekt kan demonstreres *in vitro* eller *in vivo*.

- I et annet aspekt vedrører oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning for å behandle eller kontrollere postoperativ okular inflammasjon av det fremre segment av et øye, hvor nevnte inflammasjon er resultatet av en prosedyre valgt blant dem som består av fotorefraktiv keratek-
- 15 tomi, kataraktfjernende kirurgi, intraokular linse ("IOL") implantering, laserassistert in situ keratomilosis ("LASIK"), konduktiv keratoplastikk og radial keratotomi; hvor fremgangsmåten omfatter:

- (a) tilveiebringe en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
 (b) kombinere nevnte DIGRA, eller farmasøytisk akseptable salt derav med en farmasøytisk akseptabel bærer;

- 20 hvor nevnte DIGRA omfatter en forbindelse med formel I



- hvor A omfatter en dihydrobenzofuranylgruppe substituert med et halogenatom; Q omfatter en quino-
- 25 linyll- eller isoquinolinyllgruppe substituert med en C₁-C₁₀ alkylgruppe; R¹ og R² er uavhengig valgt blant gruppen som består av ikke-substituert og substituerte C₁-C₅ alkylgrupper; B er en C₁-C₃ alkylengruppe; D er NH-gruppe; E er hydroksylgruppe; og R³ omfatter en fullstendig halogenert C₁-C₁₀ alkylgruppe.

- Andre egenskaper og formler med foreliggende oppfinnelsen blir åpenbare ut fra den påfølgende
- 30 detaljerte beskrivelse og de medfølgende krav.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figurene 1A-1F viser effektene av BOL-303242-X og deksametason på IL-1 β -stimulert produksjon av IL-6, IL-7, TGF- α , TNF- α , VEGF, og MCP-1 i humane hornhinneepitelceller ("HCECer") ved p < 0,05.

Figur 2 viser effektene av BOL-303242-X og deksametason på IL-1 β -stimulert produksjon av G-CSF i HCECer ved p < 0,05.

Figurene 3A-1C viser effektene av BOL-303242-X og deksametason på IL-1 β -stimulert produksjon av GM-CSF, IL-8 og RANTES i HCECer ved p < 0,05.

I disse figurer angir "*" sammenligning med kontroll, og "***" med IL-1 β .

15 DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Som anvendt heri, en dissosiert glukokortikoid reseptoragonist ("DIGRA") er en forbindelse som er i stand til å binde til glukokortikoid reseptoren (som er et polypeptid) og, ved binding, er i stand til å produsere differensierte nivåer av transrepressjon og transaktivering av genuttrykking. En forbindelse som binder til et polypeptid nevnes noen ganger heri som en ligand.

Som anvendt heri, termen "alkyl" eller "alkylgruppe" angir en lineær eller forgrenet kjede av mettet alifatisk hydrokarbon monovalent gruppe, som kan være ikke-substituert eller substituert. Gruppen kan fortrinnsvis eller fullstendig være substituert med halogenatomer (F, Cl, Br eller I). Ikke-begrensede eksempler av alkylgrupper inkluderer metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl (isopropyl), n-butyl, n-pentyl, 1,1-dimetyletyl (t-butyl) og lignende. Den kan forkortes som "Alk".

Som anvendt heri, termen "alkenyl" eller "alkenylgruppe" angir en lineær eller forgrenet kjede alifatisk hydrokarbon monovalent radikal inneholdende minst en karbon-karbon-dobbelbinding. Termen er eksemplifisert med grupper så som etenyl, propenyl, n-butenyl, isobutenyl, 3-metylbut-2-enyl, n-pentenyl, heptenyl, oktenyl, decenyl, og lignende.

Som anvendt heri, termen "alkynyl" eller "alkynylgruppe" angir en lineær eller forgrenet kjede alifatisk hydrokarbon monovalent radikal inneholdende minst en karbon-karbon-trippelbinding.

Termen er eksemplifisert med grupper så som etynyl, propynyl, n-butynyl, 2-butynyl, 3-metylbutynyl, n-pentynyl, heptynyl, oktynyl, decynyl og lignende.

5 Som anvendt heri, termen "alkylen" eller "alkylengruppe" angir en lineær eller forgrenet kjede mettet alifatisk hydrokarbon divalent radikal som har et spesifisert antall karbonatomer. Denne term er eksemplifisert med grupper så som metylen, etylen, propylen, n-butylen, og lignende, og kan alternativt eller tilsvarende være angitt heri som "(alkyl)".

10 Termen "alkenylen" eller "alkenylengruppe" angir en lineær eller forgrenet kjede alifatisk hydrokarbon divalent radikal som har det oppgitte antall karbonatomer og minst en karbon-karbon-dobbeltbinding. Termen er eksemplifisert av grupper så som etenylene, propenylen, n-butenylene og lignende, og kan alternativt og ekvivalent angis heri som "(alkylenyl)".

15 Termen "alkynylen" eller "alkynylengruppen" angir en lineær eller forgrenet kjede alifatisk hydrokarbon divalent radikal inneholdende minst en karbon-karbon-trippelbinding. Denne term er eksemplifisert med grupper så som etynylen, propynylen, n-butynylen, 2-butynylen, 3-metylbutynylen, n-pentynylen, heptynylen, oktynylen, decynylen og lignende, og kan alternativt og tilsvarende angis heri som "(alkynyl)".

20 Som anvendt heri, termen "aryl" eller "arylgruppe" angir en aromatisk karbocyklisk monovalent eller divalent radikal av fra 5 til 14 karbonatomer som har en enkelt ring (for eksempel fenyl eller fenylene), flere kondenserte ringer (for eksempel naftyl eller antranyl), eller flere brobundne ringer (for eksempel bifenyl). Med mindre annet er angitt, arylringen kan være tilfestet til ethvert egnet karbonatom som resulterer i en stabil struktur, og, dersom substituert, kan være substituert ved ethvert
25 egnet karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Ikke-begrensede eksempler på arylgrupper inkluderer fenyl, naftyl, antryl, fenantryl, indanyl, indenyl, bifenyl og lignende. Den kan forkortes som "Ar".

30 Termen "heteroaryl" eller "heteroarylgruppe" angir en stabil aromatisk 5- til 14-leddet monosyklisk eller polysyklisk monovalent eller divalent radikal, som kan omfatte én eller flere fusjonerte eller brodannede ring(er), fortrinnsvis en 5- til 7-leddet monosyklisk eller 7-10-leddet bisyklisk radikal, som har fra én til fire heteroatomer i ringen(e) uavhengig valgt blant nitrogen, oksygen og svovel, hvor ethvert svovel heteroatom valgfritt kan være oksidert og ethvert nitrogen heteroatom valgfritt kan være oksidert eller quaternisert. Med mindre annet er spesifisert, heteroarylringen kan være
35 tilfestet til ethvert egnet heteroatom eller karbonatom som resulterer i en stabil struktur og, dersom

substituert, kan være substituert ved ethvert egnet heteroatom eller karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Ikke-begrensede eksempler på heteroaryler inkluderer furanyl, tienyl, pyrrolyl, oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, oksadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolizinyll, azaindolizinyll, indolyl, azaindolyl, diazaindolyl, dihydroindolyl, dihydroazaindolyl, isoindolyl, azaisoindolyl, benzofuranyl, furanopyridinyl, furanopyrimidinyl, furanopyrazinyl, furanopyridazinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranopyridinyl, dihydrofuranopyrimidinyl, benzotienyl, tienopyridinyl, tienopyrimidinyl, tienopyrazinyl, tienopyridazinyl, dihydrobenzotienyl, dihydrotienopyridinyl, dihydrotienopyrimidinyl, indazolyl, azaindazolyl, diazaindazolyl, benzimidazolyl, imidazopyridinyl, benzotiazolyl, tiazolopyridinyl, tiazolopyrimidinyl, benzoksazolyl, benzoksazinyl, benzoksazinonyll, oksazolopyridinyl, oksazolopyrimidinyl, benzisoksazolyl, purinyl, kromanyl, azakromanyl, quinolizinyll, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, dihydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, cinnolinyl, azakinnolinyl, ftalazinyl, azaftalazinyl, quinazolinyll, azaquinazolinyll, quinoksalinyll, azaquinoksalinyll, naftyridinyl, dihydronaftyridinyl, tetrahydronaftyridinyl, pteridinyl, karbazolyl, acridinyl, fenazinyl, fenotiazinyl og fenoksazinyl, og lignende.

Termen "heteroring", "heteroringgruppe", "heterosyklyll", "heterosyklyllgruppe", "heterosyklisk" eller "heterosyklisk gruppe" angir en stabil ikke-aromatisk 5- til 14-leddet monosyklisk eller polysyklisk, monovalent eller divalent ring som kan omfatte én eller flere fusjonerte eller brodannede ring(er) fortrinnsvis en 5- til 7-leddet monosyklisk eller 7- til 10-leddet bisyklisk ring, som har fra én til tre heteroatomer i minst en ring uavhengig valgt blant nitrogen, oksygen og svovel, hvor ethvert svovel heteroatom valgfritt kan være oksidert og ethvert nitrogen heteroatom valgfritt kan være oksidert eller kvaternisert. Som anvendt heri, en heterosyklyllgruppe ekskluderer heterosykloalkyl-, heterosykloalkenyl- og heterosykloalkynylgrupper. Med mindre annet er spesifisert, heterosyklyllringen kan være tilfestet til ethvert egnet heteroatom eller karbonatom som resulterer i en stabil struktur og, dersom substituert, kan være substituert ved ethvert egnet heteroatom eller karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Ikke-begrensede eksempler av heteroringer inkluderer pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tetrahydrofuranyl, heksahydropyrimidinyl, heksahydropyridazinyl, og lignende.

Termen "sykloalkyl" eller "sykloalkylgruppe" angir en stabil alifatisk mettet 3- til 15-leddet monosyklisk eller polysyklisk monovalent radikal som består utelukkende av karbon og hydrogenatomer som kan omfatte én eller flere fusjonerte eller brodannede ring(er), fortrinnsvis en 5- til 7-leddet monosyklisk eller 7- til 10-leddet bisyklisk ring. Med mindre annet er spesifisert, sykloalkylringen kan være tilfestet til ethvert karbonatom som resulterer i en stabil struktur og, dersom substituert, kan

være substituert med ethvert egnet karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Representative sykloalkylgrupper inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklo-oktyl, syklononyl, syklodecyl, norbornyl, adamantyl, tetrahydronafty (tetralin), 1-dekaliny, bisyklo-[2.2.2]oktanyl, 1-metylsyklopropyl, 2-metylsyklopentyl, 2-metylsyklooktyl, og lignende.

5

Termen "sykloalkenyl" eller "sykloalkenylgruppe" angir en stabil alifatisk 5- til 15-leddet monosyklisk eller polysyklisk monovalent radikal som har minst én karbon-karbon-dobbelbinding og består kun av karbon- og hydrogenatomer som kan omfatte én eller flere fusjonerte eller brodannede ring(er), fortrinnsvis en 5- til 7-leddet monosyklisk eller 7- til 10-leddet bisyklisk ring. Med mindre annet er spesifisert, sykloalkenylringen kan være tilfestet til ethvert karbonatom som resulterer i en stabil struktur og, dersom substituert, kan være substituert ved ethvert egnet karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Representative sykloalkenylgrupper inkluderer syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl, syklooktenyl, syklononenyl, syklodecenyl, norbornenyl, 2-metylsyklopentenyl, 2-metylsyklooktenyl, og lignende.

15

Termen "sykloalkynyl" eller "sykloalkynylgruppe" angir en stabil alifatisk 8- til 15-leddet monosyklisk eller polysyklisk monovalent radikal som har minst én karbon-karbon-trippelbinding og består kun av karbon- og hydrogenatomer som kan omfatte én eller flere fusjonerte eller brodannede ring(er), fortrinnsvis en 8- til 10-leddet monosyklisk eller 12- til 15-leddet bisyklisk ring. Med mindre annet er spesifisert, sykloalkynylringen kan være tilfestet til ethvert karbonatom som resulterer i en stabil struktur og, dersom substituert, kan være substituert ved ethvert egnet karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Representative sykloalkynylgrupper inkluderer syklooktynyl, syklononynyl, syklodecynyl, 2-metylsyklooktynyl og lignende.

20

Termen "karboring" eller "karbosyklisk gruppe" angir en stabil alifatisk 3- til 15-leddet monosyklisk eller polysyklisk monovalent eller divalent radikal som består kun av karbon- og hydrogenatomer som kan omfatte én eller flere fusjonerte eller brodannede ringer, fortrinnsvis en 5- til 7-leddet monosyklisk eller 7- til 10-leddet bisyklisk ring. Med mindre annet er spesifisert, karboringen kan være tilfestet til ethvert karbonatom som resulterer i en stabil struktur og, dersom substituert, kan være substituert ved ethvert egnet karbonatom som resulterer i en stabil struktur. Termen omfatter sykloalkyl (inkluderende spiro sykloalkyl), sykloalkylen, sykloalkenyl, sykloalkenylen, sykloalkynyl, og sykloalkynylen, og lignende.

30

Termene "heterosykloalkyl", "heterosykloalkenyl" og "heterosykloalkynyl" angir sykloalkyl, sykloalkenyl og sykloalkynyl gruppe, respektivt, som har minst ett heteroatom i minst én ring, respektivt.

5 Glukokortikoider ("GCer") er blant de mest potente medikamenter som anvendes ved behandling av allergiske og kroniske inflammatoriske sykdommer eller i betennelser som er resultat av infeksjoner. Imidlertid, som nevnt over, langtidsbehandling med GCer er ofte assosiert med et antall skadelig
10 bieffekter, så som diabetes, osteoporose, hypertensjon, glaukom (grønn stær) eller katarakt. Disse bieffektene, som andre fysiologiske manifesteringer, er resultatet av avvikende uttrykking av gener som er ansvarlig for disse sykdommer. Forskning i de siste tiår har tilveiebrakt viktig innsyn i mole-
15 kylær basis for GC-mediert virkning på uttrykking av GC-responsive gener. GCer oppviser de fleste av deres genomiske effekter med binding til cytoplasmisk GC-reseptor ("GR"). Binding av GC til GR inkluderer translokalisasjon av GC-GR-komplekset til cellenukleus hvor det modulerer gentranskrip-
20 sjon enten med en positiv (transaktivering) eller negativ (transrepresjon) modus av regulering. Der har kommet sterkere bevis på at både nyttige og uønskete effekter av GC-behandling er resultatet av ikke-
25 differensierte nivåer av ekspresjon av disse to mekanismer; med andre ord, de foregår med tilsvarende nivåer av effektivitet. Selv om det til nå ikke er blitt mulig å være sikker på at de mest kritiske aspekter av virkning av GCer i kroniske inflammatoriske sykdommer, så er der bevis på at det er sannsynlig at de inhibitoriske effekter av GCer på cytokinsyntese er av spesiell viktighet. GCer
30 inhiberer transkripsjon, gjennom transrepresjonsmekanismen, av flere cytokiner som er relevante ved inflammatoriske sykdommer, inkluderende IL-1 β (interleukin-1 β), IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- α (tumor nekrose faktor- α), GM-CSF (granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor) og kjemo-
35 kiner som påvirker inflammatoriske celler ved inflammasjonsstedet, inkluderende IL-8, RANTES, MCP-1 (monocyt kjemotaktisk protein-1), MCP-3, MCP-4, MIP-1 α (makrofag-inflammatorisk protein-1 α) og eotaksin. P.J. Barnes, Clin. Sci., Vol. 94, 557-572 (1998). På den andre side, der er overbevisende bevis på at syntese av I κ B-kinaser, som er proteiner som har inhibitoriske effekter på NF- κ B proinflammatoriske transkripsjonsfaktorer, økes med GCer. Disse proinflammatoriske transkripsjonsfaktorer regulerer ekspresjon av gener som koder for mange inflammatoriske proteiner, så som cytokiner, inflammatoriske enzymer, adhesjonsmolekyler, og inflammatoriske reseptorer S.
30 Wissink et al., Mol. Endocrinol., Vol. 12, No. 3, 354-363 (1998); P.J. Barnes and M. Karin, New Engl. J. Med., Vol. 336, 1066-1077 (1997). Således, både transkripsjon og transaktiveringsfunksjoner av GCer rettet mot forskjellige gener produserer den nyttige effekt av inflammatorisk inhibering. På den andre side, steroid-indusert diabetes og glaukom syntes å produseres med transaktiverings-
35 virkning av GCer på gener ansvarlig for disse sykdommer. H. Schäcke et al., Pharmacol. Ther., Vol. 96, 23-43 (2002). Således, mens transaktiveringen av disse gener med GCer produserer nyttige

effekter, så vil transaktivering av andre gener med de samme GCer kunne produsere uønskete bieffekter. Derfor, det er svært ønskelig å tilveiebringe farmasøytiske forbindelser og sammensetninger som produserer differensierte nivåer av transaktivering og transrepresjon aktivitet for GC-responsive gener for å behandle eller kontrollere inflammatoriske sykdommer, tilstander eller forstyrrelser, spesielt kronisk inflammasjon.

Generelt, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser eller sammensetninger for anvendelse i behandling eller kontrollering av oftalmiske inflammatoriske sykdommer, tilstander eller forstyrrelser, (for eksempel i det fremre segment) i et individ. Slike inflammatoriske sykdommer, tilstander eller forstyrrelser har etiologi, eller produserer, inflammasjon.

I et aspekt forårsaker forbindelsene og sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse et lavere nivå av minst én skadelig bieffekt enn en sammensetning omfattende i det minste en glukokortikoid ifølge teknikkens stand for å behandle eller kontrollere den samme sykdom, tilstand eller forstyrrelse.

Okulare inflammatoriske reaksjonsveier starter med utløsning av arakidonsyrekaskaden. Denne kaskade utløses enten med mekaniske stimuli (så som i tilfelle med uunngåelige kirurgisk påvirket traume) eller med kjemiske stimuli (så som fremmede substanser (for eksempel komponenter av desintegreerte patogene mikroorganismer) eller allergener). Prostaglandiner genereres i de fleste vev ved aktivering av arakidonsyrereaksjonsveien. Fosfolipider i de skadete cellemembraner er substrater for fosfolipase A for å generere arakidonsyre og, deretter, syklooksigenase ("COX") og lipoksygenaseenzymer virker på arakidonsyrene for å produsere en familie proinflammatoriske prostaglandiner, tromboksaner og leukotriener. Disse proinflammatoriske forbindelser rekrutterer flere immunceller (så som makrofager og neutrofiler) til skadestedet, og produserer deretter en større mengde av andre proinflammatoriske cytokiner og kan ytterligere forsterke inflammasjon.

Kataraktkirurgi med intraokular lense ("IOL") implantasjon og glaukomfiltreringsmikrokirurgi (trabekulektomi) er blant de vanlige oftalmiske kirurgiske operasjoner. Disse prosedyrer er vanligvis assosiert med noe postoperativ inflammasjon. Anvendelse av antiinflammatoriske midler postoperativt kan hurtig løse denne hendelse og frigi pasienten for smerte, ubehag, visuell svekkelse, og redusere risiko for ytterligere komplikasjoner (så som starten på cystoid makular ødem).

I et annet aspekt resulterer slike inflammatoriske sykdommer, tilstander eller forstyrrelser i det fremre segment fra fysisk traume og okular kirurgi.

35

Nevnte postoperative (eller postkirurgiske) okulære inflammasjon er resulterende fra prosedyrer så som fotorefraktiv keratektomi, kataraktfjerningskirurgi, intraokular lense ("IOL") implantering, laser assistert in situ keratomilose ("LASIK"), konduktivt keratoplasti og radial keratotomi.

- 5 I ytterligere aspekter omfatter sammensetningene minst én etterligning av et glukokortikoid for å behandle eller kontrollere slike sykdommer, tilstander eller forstyrrelser.

I et ytterligere aspekt, et nivå av nevnte minst ene skadelig bieffekt bestemmes *in vivo* eller *in vitro*.

- 10 For eksempel, et nivå av nevnte minst ene skadelig bieffekt bestemmes *in vitro* ved å utføre en cellekultur og bestemme nivået av en biomarkør assosiert med nevnte bieffekt. Slike biomarkører kan inkludere proteiner (for eksempel enzymer), lipider, sukkerer, og derivater derav som deltar i, eller er produkter av den biokjemiske kaskade som resulterer i den alvorlige bieffekt. Representative *in vitro* testmetoder er ytterligere beskrevet nedenfor.

- 15 I en ytterligere utførelse, et nivå av nevnte minst ene skadelige bieffekt bestemmes ca. en dag etter at nevnte sammensetning først administreres til, og er foreliggende i, nevnte individ. I en annen utførelse, et nivå av nevnte minst ene skadelig bieffekt bestemmes ca. 14 dager etter nevnte sammensetning først administreres til, og foreligger i, nevnte individ. I en ytterligere utførelse, et nivå av nevnte minst ene skadelige bieffekt bestemmes ca. 30 dager etter at nevnte sammensetning først administreres til, og foreligger i, nevnte individ. Alternativt, et nivå av nevnte minst ene skadelige bieffekt bestemmes ca. 2, 3, 4, 5, eller 6 måneder etter at nevnte forbindelse eller sammensetninger først administreres til, og foreligger i, nevnte individ.

- 25 I et annet aspekt, nevnte minst ene glukokortikoid ifølge teknikkens stand anvendes for å behandle eller kontrollere de samme sykdommer, tilstander eller forstyrrelser administrert til nevnte individ i en dosering og en frekvens tilstrekkelig til å produsere en ekvivalent nyttig effekt av nevnte tilstand til en sammensetning ifølge oppfinnelsen etter ca den samme forbrukte tid.

- 30 I et annet aspekt, nevnte minst ene glukokortikoid ifølge teknikkens stand er valgt blant gruppen som består av 21-acetoksympregnenolon, alklometason, algeston, amkinonid, beklometason, betametason, budesonid, klorprednison, klobetasol, klobetason, klokortolon, kloprednol, kortikosteron, kortison, kortivazol, deflazakort, desonid, desoksimetason, deksametason, diflorason, diflukortolon, difluprednat, enoksolon, fluazakort, flukloronid, flumetason, flunisolid, fluokinolon acetonid, fluokinonid, fluokortin butyl, fluokortolon, fluormetolon, fluperolon acetat, flupredniden acetat, fluprednisolon, 35 flurandrenolid, flutikason propionat, formokortal, halsinonid, halobetasol propionat, halometason,

halopredon acetat, hydrokortarnat, hydrokortison, loteprednol etabonat, mazipredon, medryson, meprednison, metylprednisolon, mometason furoat, parametason, prednikarbat, prednisolon, prednisolon 25-dietylamino-acetat, prednisolon natrium fosfat, prednison, prednival, prednyliden, rimeksolon, tiksokortol, triamsinolon, triamsinolon acetonid, triamsinolon benetonid, triamsinolon heksasetonid, ders fysiologisk akseptable salter, kombinasjoner derav og blandinger derav. I en utførelse, nevnte minst ene glukokortikoid ifølge teknikkens stand er valgt blant gruppen som består av deksametason, prednison, prednisolon, metylprednisolon, medryson, triamsinolon, loteprednol etabonat, fysiologisk akseptable salter derav, kombinasjoner derav og blandinger derav. I en ytterligere utførelse er minst ene glukokortikoid ifølge teknikkens stand akseptabel for oftalmisk anvendelse.

I et aspekt omfatter sammensetningene minst én etterligning av et glukokortikoid i behandling eller kontroll av slike sykdommer, tilstander eller forstyrrelser.

I et annet aspekt omfatter sammensetningene minst én dissosiert glukokortikoidreseptoragonist ("DIGRA,"). Som anvendt heri, en DIGRA kan omfatte enhver enantiomer av molekylet eller en racemisk blanding av enantiomerene.

I et ytterligere aspekt, sammensetningene omfatter et farmasøytisk akseptabelt salt av minst én DIGRA.

I et ytterligere aspekt, sammensetningene omfatter: (a) en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (b) et antiinflammatorisk middel som er et annet enn DIGRA, prodrug derav, og salt derav. Ikke-begrensede eksempler på slike antiinflammatoriske midler er beskrevet heri nedenfor.

I et ytterligere aspekt, sammensetningene omfatter: (a) en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (b) et anti-smittsomt middel. Ikke begrensede eksempler på anti-smittsomme midler er beskrevet heri nedenfor.

I et ytterligere aspekt omfatter sammensetningene: (a) en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (b) et materiale valgt blant gruppen som består av: (1) et antiinflammatorisk middel annet enn nevnte DIGRA, prodrug derav og salt derav; (2) et anti-smittsomt middel; og (3) kombinasjoner derav.

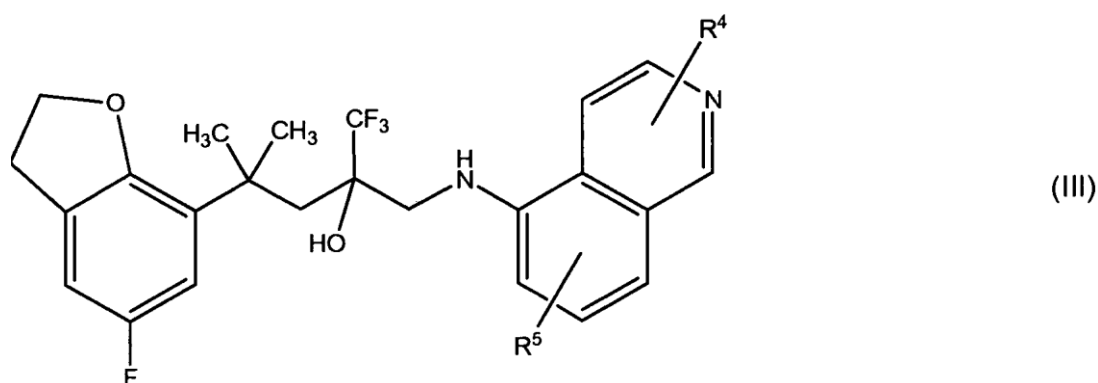
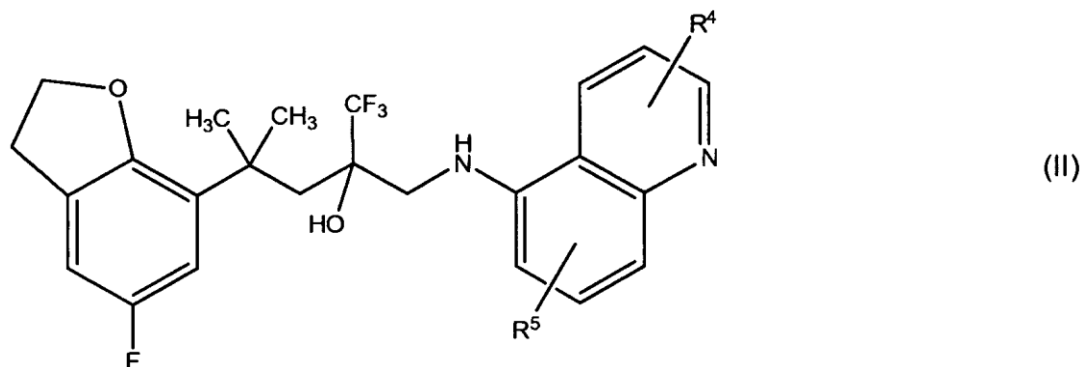
35

I et ytterligere aspekt har minst nevnte ene DIGRA formel I,



- 5 hvor A omfatter en dihydrobenzofuranylgruppe substituert med et fluoratom; Q omfatter en quinolinyl- eller isoquinolinylgruppe substituert med en metylgruppe; R^1 og R^2 er uavhengig valgt blant gruppen som består av ikke-substituert og substituerte C_1 - C_5 alkylgrupper; B er en C_1 - C_3 alkylengruppe; D er -NH-gruppe; E er hydroksygruppe; og R^3 omfatter en trifluormetylgruppe.

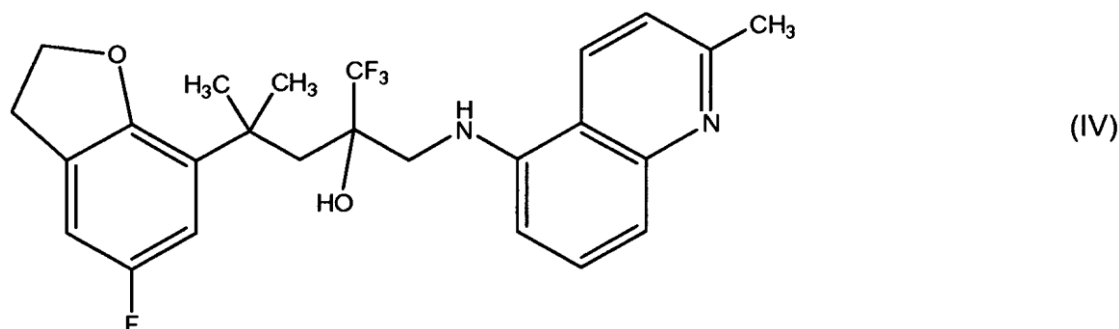
- 10 I en ytterligere utførelse, nevnte minst ene DIGRA har formel II eller formel III,



15

hvor R^4 og R^5 er uavhengig valgt blant gruppen som består av ikke-substituerte C_1 - C_{10} (alternativt, C_1 - C_5 eller C_1 - C_3) lineære eller forgrenete alkylgrupper, substituerte C_1 - C_{10} (alternativt, C_1 - C_5 eller C_1 - C_3), lineære eller forgrenete alkylgrupper, ikke-substituerte C_3 - C_{10} (alternativt, C_3 - C_6 eller C_3 - C_5) sykliske alkylgrupper, og substituerte C_3 - C_{10} (alternativt, C_3 - C_6 eller C_3 - C_5) sykliske alkyl grupper.

I en ytterligere utførelse, nevnte minst ene DIGRA har formel IV,



5

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser av formel I, II, III eller IV er beskrevet, for eksempel, i U.S. patenter 6,897,224; 6,903,215; 6,960,581. Ytterligere fremgangsmåter for å fremstille slike forbindelser kan også finnes i U.S. patentsøknad publikasjon 2006/0116396, eller PCT patentsøknad WO 2006/050998 A1.

10

Ikke-begrensede eksempler på forbindelser med formel I inkluderer 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]-2-metylquinolin, 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]-1-metylisquinolin, 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]isoquinol-1(2H)-on, 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]-2,6-dimetylquinolin, 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]-6-klor-2-metylquinolin, 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]isoquinolin, 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]quinolin, 5-[4-(2,3-dihydro-5-fluor-7-benzofuranyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]quinolin-2[1H]-on, 6-fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]-2-metylquinolin, 8-fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]-2-metylquinolin, 5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentylamino]-2-metylisquinol-1-[2h]-on, og enantiomerer derav.

25

En DIGRA kan ha formel I, hvor

(a) A er en arylgruppe valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅

- alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatom er valgfritt uavhengig mono- eller di-substituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor ethvert av nitrogen atomene valgfritt er substituert uavhengig med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til en sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl;
- 10 (c) R³ er trifluormetylgruppe;
- (d) B er C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl eller C₂-C₅ alkynyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av B er uavhengig C₁-C₃ alkyl, hydroksy, halogen, amino eller okso;
- (e) D er fraværende;
- 15 (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q er en azaindolyllgruppe valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av Q er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, trifluormetyltio, nitro eller amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor ethvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper valgt blant gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, amino og trifluormetyl.
- 30 Eksempler på disse forbindelser inkluderer 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo [2,3-c] pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c] pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-fenyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo- [2,3-c] pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-fenyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c] pyridin-
- 35

2-ylmetyl)pentan-2-ol; 5-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo [2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl) pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl) pentan-2-ol; og 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol.

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

- (a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvortil de felles er tilfestet danner en C₃-C₈ spirocykloalkylring;
- (c) B er metylen- eller karbonylgruppe;
- (d) R³ er en karboring, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl-C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl eller heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper;
- (e) D er -NH-gruppe;
- (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q omfatter en metylert benzoksazinon.

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 2-benzyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-pentanoisk syre(4-metyl-1-okso-1H-benzo[d][1,2]oksazin-6-yl)amid; 2-benzyl-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-pentanoisk syre(4-metyl-1-okso-1H-benzo[d][1,2]oksazin-6-yl)amid; 2-sykloheksylmetyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-pentanoisk syre(4-metyl-1-okso-1H-benzo[d][1,2]oksazin-6-yl)amid; 2-sykloheksylmetyl-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-

metylpentanoisk syre(4-metyl-1-okso-1H-benzo[d][1,2]oksazin-6-yl)amid; 2-benzyl-2-hydroksy-4-metyl-4-metylpentanoisk syre(4-metyl-1-okso-1H-benzo[d][1,2]oksazin-6-yl)amid; og 2-sykloheksylmetyl-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre(4-metyl-1-okso-1H-benzo[d][1,2]oksazin-6-yl)amid.

- 5 For eksempel kan en DIGRA ha formel I, hvor
- (a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, 10 alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluor- 15 metoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon.
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvortil de felles er tilfestet danner en C₃-C₈ spirocykloalkylring;
- (c) R³ er en trifluormetylgruppe;
- 20 (d) B er C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl eller C₂-C₅ alkynyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av B er uavhengig C₁-C₃ alkyl, hydroksy, halogen, amino eller okso;
- (e) D er fraværende;
- (f) E er hydroksygruppe; og
- 25 (g) Q er en aryl- eller heteroarylgruppe med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, amino- 30 karbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluor- 35 metoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper valgt blant

gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, acyl, C₁-C₃ silanyloksy, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, karboksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, heteroaryl, heterosyklyl, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, og trifluormetyl.

5

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 2-(3,5-difluorbenzyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-bifenyl-4-ylmetyl-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(3,5-dimetylbenzyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(3-brombenzyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(3,5-diklorbenzyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-(3-fluor-5-trifluormetylbenzyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(3-klor-2-fluor-5-trifluormetylbenzyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenyl]benzonitril; 2-(3,5-dibrombenzyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-(2-fluor-3-trifluormetylbenzyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-(2-fluor-5-trifluormetylbenzyl)-4-metylpentan-2-ol.

10

15

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

20

(a) A er en aryl-, heteroaryl- eller C₅-C₁₅ sykloalkylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, amino-karbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylamino-karbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomene er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon;

30

(b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen, C₁-C₅ alkyl, C₅-C₁₅ arylalkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvortil de felles er tilfestet danner en C₃-C₈ spirocykloalkylring;

(c) R³ er trifluormetylgruppe;

35

(d) B er karbonylgruppe eller metylengruppe, som er valgfritt uavhengig substituert med én eller to substituentgrupper valgt blant C₁-C₅ alkyl, hydroksy og halogen;

(e) D er fraværende;

(f) E er hydroksygruppe eller aminogruppe hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl; og

(g) Q omfatter en pyrrolidin, morfolin, tiomorfolin, piperazin, piperidin, 1H-pyridin-4-on, 1H-pyridin-
 5 2-on, 1H-pyridin-4-ylideneamin, 1H-quinolin-4-ylideneamin, pyran, tetrahydropyran, 1,4-diazepan,
 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptan, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin, dihydroquinolin, tetrahydro-
 quinolin, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-4-on, tetrahydroisoquinolin, dekahydroisoquinolin, 2,3-
 dihydro-1H-isoindol, 2,3-dihydro-1H-indol, kroman, 1,2,3,4-tetrahydroquinoksalin, 1,2-dihydro-
 10 indazol-3-on, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, 4H-benzo[1,4]tiazin, 3,4-dihydro-2H-benzo-
 [1,4]tiazin, 1,2-dihydrobenzo[d][1,3]oksazin-4-on, 3,4-dihydrobenzo[1,4]oksazin-4-on, 3H-quina-
 zolin-4-on, 3,4-dihydro-1H-quinoksalin-2-on, 1H-quinolin-4-on, 1H-quinazolin-4-on, 1H-[1,5]-
 naftyridin-4-on, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,5]naftyridin-4-on, 2,3-dihydro-1H-[1,5]naftyridin-4-on,
 1,2-dihydropyrido[3,2-d][1,3]oksazin-4-on, pyrrolo[3,4-c]pyridin-1,3-dion, 1,2-dihydropyrrolo[3,4-
 c]pyridin-3-on eller tetrahydro[b][1,4]diazepinongruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én
 15 til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av Q er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl,
 C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-
 C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyl, alkyl-
 aminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅
 dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonyl-
 20 amino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, okso,
 cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, trifluormetyltio, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt
 uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valg-
 fritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl eller C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert
 til et sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én
 25 til tre substituentgrupper valgt blant C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, C₁-C₃ alkoksykarbonyl, acyl, aryl,
 benzyl, heteroaryl, heterosyklyl, halogen, hydroksy, okso, cyano, amino hvor nitrogenatomene er
 valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, eller ureido hvor hvert av nitrogen-
 atomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl.

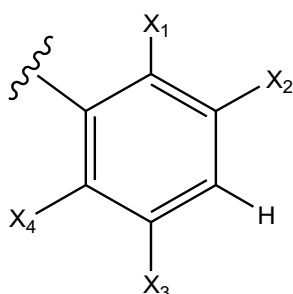
30 Eksempler av disse forbindelser inkluderer 2-(2,6-dimetylmorfolin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-
 fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-
 trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-
 trifluormetylpentyl]-3,5-dimetylpiperidin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-
 trifluormetylpentyl]-3-metyl-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-
 35 trifluormetylpentyl]-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-

trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(3-fluorfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-
 pentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(4-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-
 1 H-quinolin-4-on; 1-[4-fenyl-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-
 fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-
 5 [4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-
 on; 1-[4-(5-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-y-1)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 1-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-
 1H-quinolin-4-on; 1-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 10 [1,5]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-2,4-dimetylpentyl]-3,5-dimetyl-1H-
 pyridin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-metoksy-5-tiofen-2-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 1-[4-(6-brombenzo [1,3]dioksol-4-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1 H-
 quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-
 1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(4-hidroksybifenyl-3-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 15 quinolin-4-on; 1-{4-[5-(3,5-dimetylisoksazol-4-yl)-2-hidroksyfenyl]-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluor-
 metylpentyl}-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-hidroksy-5-tiofen-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluor-
 metylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-{4-[5-(3,5-dimetylisoksazol-4-yl)-2-metoksyfenyl]-2-hidroksy-4-
 metyl-2-trifluormetylpentyl}-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-metyl-4-(3-pyridin-3-ylfenyl)-2-tri-
 fluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 4-metoksy-3-[4,4,4-trifluor-3-hidroksy-1,1-dimetyl-3-(4-okso-
 20 4H-quinolin-1-ylmetyl)butyl]benzaldehyd; 1-[2-hidroksy-4-(2-metoksy-5-tiofen-3-ylfenyl)-4-metyl-
 2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-furan-3-yl-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-
 trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(4-metoksybifenyl-3-yl)-4-metyl-2-trifluor-
 metylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-acetyl-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-
 pentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[3,3,3-trifluor-2-(6-fluor-4-metylkroman-4-ylmetyl)-2-hidroksypropyl]-
 25 1H-quinolin-4-on; 1-(4-{3-[1-(benzyloksiimino)etyl]fenyl}-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-
 pentyl)-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-acetyl-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-
 1H-quinolin-4-on; 1-(2-hidroksy-4-{3-[1-(metoksiimino)etyl]fenyl}-4-metyl-2-trifluormetylpentyl)-
 1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-brom-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 1-(2-hidroksy-4-{3-[1-(hidroksyimino)etyl]fenyl}-4-metyl-2-trifluormetylpentyl)-1H-
 30 quinolin-4-on; 1-[4-(5-brom-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 1-[4-(3,5-difluorfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on;
 1-[4-(3,5-dimetylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-{2-hidroksy-
 4-metyl-4-[3-(2-metyl-[1,3]dioksolan-2-yl)fenyl]-2-trifluormetylpentyl}-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(2,3-
 dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-[1,5]naftyridin-4-on; 1-[4-(3-
 35 [1,3]dioksan-2-ylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-{4-[3-(3,5-

dimetylisoksazol-4-yl)fenyl]-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl}-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(2,3-
 dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3,5-dimetyl-1H-pyridin-4-on; 1-
 [4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-2-hidroksymetyl-3,5-di-
 5 metyl-1H-pyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-
 hidroksymetyl-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(3-bromfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-6-metyl-1H-
 quinolin-4-on; 6-klor-1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 1-[4-(2-difluormetoksy-5-fluorfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 10 quinolin-4-on; 1-(4-bifenyl-3-yl-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl)-1H-quinolin-4-on; 1-[2-
 hidroksy-4-(2-hidroksy-5-metylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[2-
 hidroksy-4-(3-isopropoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(3-
 etoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-
 metoksy-5-metylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1 H-quinolin-4-on; 1-[4-(2,5-dimetylfenyl)-2-
 hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(3-metoksyfenyl)-4-
 15 metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-
 2-trifluormetylpentyl]-1,2-dihydroindazol-3-on; 7-fluor-1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-
 4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-
 metyl-2-trifluormetylpentyl]-3,5-dimetyl-1H-pyridin-4-on; 7-fluor-1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-
 hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-(2-hidroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluor-
 20 metylheksyl)-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(4-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-
 pentyl]-H-quinolin-4-on; 1-[4-(3,4-dimetylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 8-fluor-1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 6-fluor-1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 quinolin-4-on; 7-klor-1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-
 25 quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-isopropoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-H-
 quinolin-4-on; 1-[4-(2-etoksy-5-fluorfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-
 4-on; 8-fluor-1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-
 4-on; 6-fluor-1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1Hquinolin-4-
 on; 1-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-
 30 1Hquinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-metyl-4-(5-metylsulfanyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluor-
 metylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 7-klor-1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluor-
 metylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 3-klor-1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluor-
 metylpentyl]-5-trifluormetyl-1H-pyridin-2-on; 1-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzo-
 furan-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-metoksy-5-
 35 pyridin-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-hidroksy-

- 3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-H-quinolin-4-on; 1-[4-(3-[1,3]dioksan-2-yl-4-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-1H-quinolin-4-on; 2-(1,1-dioks-2,3-dihydro-1H-1λ6-benzo[1,4]tiazin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpenan-2-ol; 2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]oksazin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpenan-2-ol; 1-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-H-[1,5]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metylphenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-H-quinolin-4-on; 1-[4-(2,4-dimetylphenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-H-quinolin-4-on; 1-[4-(3-fluor-4-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-1H-quinolin-4-on; 1-(4-benzo[1,3]dioksol-4-yl-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl)-1H-quinolin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-1,2-dihydroindazol-3-on; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1-okso-2,3-dihydro-1H-1λ4-benzo[1,4]-tiazin-4-ylmetyl)pentan-2-ol; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-2-hydroksymetyl-3,5-dimetyl-1H-pyridin-4-on; 1-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-3-metyl-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-1H-quinolin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-1H-quinolin-4-on; og 1-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-pyridin-5-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpenlyl]-1H-quinolin-4-on.
- 20 For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor A, R¹, R², B, D, E og Q har betydningene beskrevet umiddelbart overfor, og R³ er hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, karboring, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring-C₁-C₈ alkyl, karboksy, alkoksykarbonyl, aryl-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl-C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl eller heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av R³ er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, fenyl, C₁-C₅ alkoksy, fenoksy, C₁-C₅ alkanoyl, aroyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyl, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylamino-
- 30 sulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, okso, trifluormetyl, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, hvor R³ ikke kan være trifluormetyl.
- 35 For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

- (a) A er en aryl-, heteroaryl- eller C₅-C₁₅ sykloalkylgruppe hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosykl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylamino-karbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvortil de felles er tilfestet danner en C₃-C₈ spirocykloalkylring;
- (c) R³ er trifluormetylgruppe;
- (d) B er karbonylgruppe;
- (e) D er -NH-gruppe;
- (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q omfatter en valgfritt substituert fenygruppe som har formel



- 20 hvor X₁, X₂, X₃ og X₄ er uavhengig valgt blant gruppen som består av hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, trifluormetoksy, C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₅ alkoksy, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, C₁-C₅ alkanoyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ acyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ karbamoyloksy, urea, aryl, og amino hvor nitrogenatomet kan være uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, og hvor nevnte arylgruppe er valgfritt substituert med én eller flere hydroksy eller C₁-C₅ alkoksygrupper, og hvor hvert av nitrogenatomene i ureagruppen kan være uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl; eller Q er en aromatisk 5- til 7-leddet monosyklisk ring som har fra én til fire heteroatomer i ringen uavhengig valgt blant nitrogen, oksygen og svovel, valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituent-
- 25

grupper valgt blant gruppen som består av hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, trifluor-
 metoksy, C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₅ alkoksy, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet
 er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon, C₁-C₅ alkanoyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ acyloksy,
 C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ karbamoyloksy, urea, aryl valgfritt substituert med én eller flere
 5 hydroksy- eller C₁-C₅ alkoksygrupper, og amino hvor nitrogenatomet kan være uavhengig mono- eller
 disubstituert med C₁-C₅ alkyl, og hvor hvert av nitrogenatomene i ureagruppen kan være uavhengig
 substituert med C₁-C₅ alkyl.

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-tri-
 10 fluormetyl-pentanoisk syre (3,5-diklor-fenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-
 metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (3-klor-fenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-
 4-metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (2-klor-fenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-
 hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (2,6-diklor-pyrimidin-4-yl)-amid; 4-(5-fluor-2-
 hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (2,6-diklor-pyridin-4-yl)-amid;
 15 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (2,3-diklor-fenyl)-
 amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (3,5-dimetyl-
 fenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (3,5-
 bis-trifluormetyl-fenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-
 pentanoisk syre (2,5-diklor-fenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
 20 metyl-pentanoisk syre (3-bromfenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksy-fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-
 trifluormetyl-pentanoisk syre (3,5-difluor-fenyl)-amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-
 metyl-2-trifluormetyl-pentanoisk syre (3,5-dibrom-fenyl)-amid.

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

25 (a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én eller tre
 substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl,
 C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅
 alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkyl-
 aminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅
 30 dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonyl-
 amino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy,
 karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt
 uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene
 er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt
 35 oksidert til et sulfoksid eller sulfon;

- (b) R^1 og R^2 er hver uavhengig hydrogen eller C_1 - C_5 alkyl;
- (c) R^3 er C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, karboring, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring- C_1 - C_8 alkyl, aryl- C_1 - C_8 alkyl, aryl- C_1 - C_8 haloalkyl, heterosyklyl- C_1 - C_8 alkyl, heteroaryl- C_1 - C_8 alkyl, karboring- C_2 - C_8 alkenyl, aryl- C_2 - C_8 alkenyl, heterosyklyl- C_2 - C_8 alkenyl, eller heteroaryl- C_2 - C_8 alkenyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av R^3 er uavhengig C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, fenyl, C_1 - C_5 alkoksy, fenoksy, C_1 - C_5 alkanoyl, aroyl, C_1 - C_5 alkoksykarbonyl, C_1 - C_5 alkanoyloksy, aminokarbonyloksy, C_1 - C_5 alkylaminokarbonyloksy, C_1 - C_5 dialkylaminokarbonyloksy, aminokarbonyl, C_1 - C_5 alkylaminokarbonyl, C_1 - C_5 dialkylaminokarbonyl, C_1 - C_5 alkanoylamino, C_1 - C_5 alkoksykarbonylamino, C_1 - C_5 alkylsulfonylamino, C_1 - C_5 alkylaminosulfonyl, C_1 - C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, okso, trifluormetyl, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C_1 - C_5 alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C_1 - C_5 alkyl, eller C_1 - C_5 alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, hvor R^3 ikke kan være trifluormetyl;
- (d) B er C_1 - C_5 alkylen, C_2 - C_5 alkenylen, eller C_2 - C_5 alkynylen, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av B er uavhengig C_1 - C_3 alkyl, hydroksy, halogen, amino, eller okso;
- (e) D er fraværende;
- (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q omfatter en azaindolygruppe valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av Q er uavhengig C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl, C_2 - C_5 alkynyl, C_3 - C_8 sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C_1 - C_5 alkoksy, C_2 - C_5 alkenyloksy, C_2 - C_5 alkynyloksy, arylloksy, acyl, C_1 - C_5 alkoksykarbonyl, C_1 - C_5 alkanoyloksy, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C_1 - C_5 alkylaminokarbonyloksy, C_1 - C_5 dialkylaminokarbonyloksy, C_1 - C_5 alkanoylamino, C_1 - C_5 alkoksykarbonylamino, C_1 - C_5 alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_1 - C_5 alkylaminosulfonyl, C_1 - C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, trifluormetyltio, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C_1 - C_5 alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C_1 - C_5 alkyl, eller C_1 - C_5 alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én eller tre substituentgrupper valgt blant C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, amino eller trifluormetyl.

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo [2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-

(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl) pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 1,1,1-trifluor-4-(3-fluorfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-fenyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-fenyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 5-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 5-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]-[3-metylpyridin]-2-ylmetyl)butyl]fenol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]-[2-fluorpyridin]-2-ylmetyl)butyl]fenol; og 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]-[2-trifluormetylpyridin]-2-ylmetyl)butyl]fenol.

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

(a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen,

hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon;

5 (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvortil de er felles tilfestet danner en C₃-C₈ spiro sykloalkylring;

(c) R³ er trifluormetylgruppe;

(d) B er C₁-C₅ alkylen, C₂-C₅ alkenylen, eller C₂-C₅ alkynylen, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av B er uavhengig C₁-C₃ alkyl,

10 hydroksy, halogen, amino eller okso;

(e) D er fraværende;

(f) E er hydroksygruppe; og

(g) Q omfatter en heteroarylgruppe valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃

15 alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl,

dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylamino-

karbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino,

aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy,

20 cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono-

eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomene er valgfritt oksidert til

sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til

tre substituentgrupper valgt blant gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, acyl, C₁-C₃

25 silanyloksy, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, karboksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, heteroaryl,

heterosyklyl, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅

alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅

alkyl, eller trifluormetyl.

30 Eksempler på disse forbindelser inkluderer 4-sykloheksyl-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetyl-

pentan-2-ol; 4-pyrimidin-5-yl-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-

2-ylmetyl)butyl]fenol; 4-pyrimidin-5-yl-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-

c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]fenol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(3-metyl-1H-

pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-

35 metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-

metyl-2-(3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetyl-1Hpyrrolo[3,2-
 c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(5,7-dimetyl-
 1Hpyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-
 5 [4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-
 karbonitril; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(6-metyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-
 ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(4-metyl-1H-pyrrolo[3,2-
 c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-
 pentyl]-4-metyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-karbonitril; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hidroksy-4-
 metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-karbonitril; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-
 10 hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-karbonitril; 1,1,1-trifluor-4-(5-
 fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-6-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-
 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-tieno[2,3-d]pyridazin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-
 fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(5H-pyrrolo[3,2-c]pyridazin-6-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-
 (5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(2-metyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-6-ylmetyl)pentan-2-ol;
 15 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-2-ylmetyl)pentan-2-ol;
 2-(4,6-dimetyl-H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-
 pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(4,6-dimetyl-1Hpyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl-
 metyl)-1,1,1-trifluor-4-metylpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluor-
 metyl]pentyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-karbonitril; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-
 20 trifluor-4-metyl-2-(3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-
 2-metylfenyl)-4-metyl-2-(5H-pyrrolo[3,2-c]-pyridazin-6-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydro-
 benzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(5H-pyrrolo[3,2-c]pyridazin-6-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-
 klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(1-H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-2-ylmetyl)-
 pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-(7-fluor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2ylmetyl)-
 25 4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(4-metyl-1H-pyrrolo[2,3-
 c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 2-(5,7-diklor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-
 (5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(5-
 trifluormetyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksy-
 fenyl)-2-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-
 30 fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-(4-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-
 trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-(5-isopropoksy-1Hpyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metyl-
 pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-
 ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(5-metoksy-1H-
 pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-(7-
 35 fluor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-

yl)-1-trifluor-4-metyl-2-(5-trifluormetyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-
 trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-(5-trifluormetyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-
 pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(5-isopropoksi-1H-pyrrolo[2,3-
 c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(7-
 5 fluor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-
 yl)-2-(5-dimetilamino-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-metylpentan-2-ol; 4-(5-
 klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(5-piperidin-1-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-
 2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(5-morfolin-4-
 yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl) pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-
 10 (5-piperidin-1-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-
 7-yl)-2-(5-etoksi-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-metylpentan-2-ol; 2-(5-benzyl-
 oksy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metylpentan-2-ol;
 2-(5-benzyloksi-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-
 trifluor-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-2-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c-
 15]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-4-metyl-2-[5-
 (metylamino)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksi-
 fenyl)-4-metyl-2-(5-amino-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-
 2-metylfenyl)-4-metyl-2-(6-amino-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-
 dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(5-amino-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metyl-
 20 pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(5-metylamino-1H-
 pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 7-[4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-2-hidroksi-4-metyl-2-
 trifluormetylpentyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-ium klorid; 6-[4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-2-
 hidroksi-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-2-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6-ium klorid; 4-(5-brom-
 2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-
 25 ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-(5-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-
 ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-
 c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-4-metyl-2-pyrrolo[2,3-
 b]pyridin-1-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-4-metyl-2-(6-oksy-1H-
 pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-4-metyl-2-
 30 pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-ylmetylpentan-2-ol; 2-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-
 metoksiyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-4-metyl-2-tieno[2,3-
 c]pyridin-2-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-2-indazol-1-ylmetyl-4-
 metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksiyfenyl)-4-metyl-2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-
 ylmetylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]pyridin-2-
 35 ylpentan-2-ol; 4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]pyridin-2-ylpentan-2-ol; 1,1,1-

trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-furo[2,3-c]pyridin-2-ylmety-1-4-metylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1-furo[2,3-c]pyridin-2-yl-2,4-dimetylpentan-2-ol; 4-(5-fluor-2-metylfenyl)-1-furo[2,3-c]pyridin-2-yl-2,4-dimetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol-; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-(5-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 2-(3-dimetylaminometyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl-4-metylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-tieno[3,2-c]pyridin-2-ylmetylpentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-tieno[3,2-c]pyridin-2-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-tieno[3,2-c]pyridin-2-ylmetylpentan-2-ol; 4-fluor-2-(4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-tieno[3,2-c]pyridin-2-ylmetylbutyl)fenol; 4-fluor-2-(4,4,4-trifluor-3-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl)fenol; 4-fluor-2-(4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-ylmetylbutyl)fenol; 2-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-karboksylik syre; 2-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-karboksylik syre dimetylamid; {2-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-yl} morfolin-4-ylmetanon; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-karboksylik syre dimetylamid; {2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-yl} morfolin-4-ylmetanon; 2-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-karboksylik syre amid; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-karboksylik syre amid; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(5-nitro-1H-indol-2-ylmetyl)-butyl]fenol; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-karbonitril; 2-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-6-karbonitril; N-{2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-5-yl}acetamid; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-2-(7-fluor-4-metyl-1H-indo-1-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 5-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-(7-fluor-4-metyl-1H-indol-2-ylmetyl)-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]fenol; 2-[4-(3-[1,3]dioksolan-2-ylfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-5-karbonitril; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-

indol-5-karboksylik syre-2-trimetylsilanyletyl ester; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre; 2-[4-(4-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1]-4-metyl-1H-indol-6-karbonitril; {2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-yl} piperidin-1-ylmetanon; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre metylamid; {2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-yl} pyrrolidin-1-ylmetanon; 1-{2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karbonyl} piperidin-4-on; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre (2-hydroksyetyl)amid; {2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-yl} (4-hydroksypiperidin-1-yl)metanon {2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-yl} (3-hydroksypyrrolidin-1-yl)metanon; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre cyanometylamid; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre (2-dimetylaminoetyl)amid; {2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-yl} (4-metyl piperazin-1-yl)metanon; ({2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karbonyl} amino)eddiksyre metyl ester; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre karbamoylmetylamid; 4-({2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karbonyl} amino)smør syre metyl ester; ({2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karbonyl} amino)eddiksyre; 4-({2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karbonyl} amino)smør syre; 2-[4-(3-dimetylaminometylfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karbonitril; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(5-trifluormetyl-1H-indol-2-ylmetyl)butyl]fenol; 2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-6-karbonitril; 2-[2-hydroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-6-karbonitril; 2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre; 2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre amid; 2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre dimetylamid; 2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre cyanometylamid; {2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-yl} -pyrrolidin-1-ylmetanon; {2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-yl} morfolin-4-ylmetanon; 2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpen-1H-indol-5-karboksylik syre amid; {2-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-

hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-5-yl} morfolin-4-ylmetanon; 2-(4-benzo[1,3]-
 dioksol-4-yl-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl)-4-metyl-1H-indol-6-karbonitril; 1,1,1-
 trifluor-4-metyl-4-fenyl-2-quinolin-4-ylmetylheksan-2-ol; 2-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-metylsulfanyl-
 2-,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 7-(4,4,4-trifluor-3-
 5 hydroksy-1,1-dimetyl-3-quinolin-4-ylmetylbutyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-karbonitril; 2-[2-
 hydroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-
 3-karbonitril; 2-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-metylfenyl)-4-metyl-2-trifluor-metylpentyl]-4-metyl-
 1H-indol-6-karbonitril; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-(5-metyl-
 sulfanyl-1H-indol-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 2-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-metylsulfanylfenyl)-4-
 10 metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-[2-Hydroksy-4-(5-metansulfonyl-2-metoksy-
 fenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-
 yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-5-sulfonisk syre dimetylamid; 1,1,1-trifluor-
 4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl-1)-4-metyl-2-(5-fenyl-1H-indol-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 2-[4-
 (5-tert-butyl-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-
 15 [2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-isopropylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril;
 2-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-3,5-dimetylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbo-
 nitril; 2-[2-hydroksy-4-(5-hydroksy-2,4-dimetylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-
 karbonitril; 2-[4-(5-tert-butyl-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-
 3-karbonitril; 2-[4-(5-tert-butyl-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1-metyl-
 20 1H-indol-3-karbonitril; 2-[2-hydroksy-4-(5-isopropyl-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-
 pentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-[2-hydroksy-4-(5-isopropyl-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluor-
 metylpentyl]-1-metyl-1H-indol-3-karbonitril; 2-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-metansulfonylfenyl)-4-
 metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-metylfenyl)-4-
 metyl-2-trifluormetylpentyl]-4-metyl-1H-indol-6-karbonitril; 1,1,1-trifluor-4-metyl-2-quinolin-4-
 25 ylmetyl-4-o-tolylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetyl-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-
 trifluor-4-(2-fluorfenyl)-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(2-fluorfenyl)-4-
 metyl-2-quinolin-4-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(3-fluorfenyl)-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-
 metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(3-fluorfenyl)-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetylpentan-2-ol; 1,1,1-
 trifluor-4-(4-fluorfenyl)-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenyl)-4-
 30 metyl-2-quinolin-4-ylmetylpentan-2-ol; 3-(4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-quinolin-4-
 ylmetylbutyl)fenol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetyl-4-(2-trifluormetylfenyl)pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metyl-4-(4-trifluormetylfenyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-
 metyl-2-quinolin-4-ylmetyl-4-(4-trifluormetylfenyl)pentan-2-ol; 4-(3-klorfenyl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-
 indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(3-klorfenyl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetyl-
 35 pentan-2-ol; 4-(4-dimetylaminofenyl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-

bifenyl-3-yl-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetylpentan-2-ol; 4-(3-bromfenyl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(2-difluormetoksy-5-fluorfenyl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-bifenyl-3-yl-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(4-dimetylaminofenyl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetylpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1,6-dihidropyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on; 2-[4-(5-Fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-6-metyl-1,6-dihidropyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on; 2-[4-(5-fluor-2-metyl-fenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4-metyl-1,4-dihidropyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-(6-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-5-metyl-1,5-dihidropyrrolo[3,2-c]pyridin-6-on; 2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1,3a-dihidropyrrolo[3,-2-c]pyridin-6-on; 2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1,7-dihidropyrrolo[3,2-c]pyridin-4,6-dion; 6-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1,7-dihidropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion; 2-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluor-metylpentyl]-1,6-dihidropyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on; 2-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-6-metyl-1,6-dihidropyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on; 2-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1,4-dihidropyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on; 2-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofiran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4-metyl-1,4-dihidropyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on; 2-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluor-metylpentyl]-1,5-dihidropyrrolo[3,2-c]pyridin-6-on; 2-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-5-metyl-1,5-dihidropyrrolo[3,2-c]pyridin-6-on; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoksy-5,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1,7-dihidropyrrolo[3,2-c]pyridin-4,6-dion; 6-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1,7-dihidropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion; 2-[4-(3-dimetylaminometylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H indol-5-karbonitril; 1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metyl-4-(3-morfolin-4-ylmetylfenyl)-pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-(3-morfolin-4-ylmetylfenyl)-2-(1H-pyrrolo[2,-3-d]pyridazin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-(5-morfolin-4-ylmetyl-1H-indol-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-(5-morfolin-4-ylmetyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; {2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-5-yl} fenylmetanon; {2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl-1]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl} fenylmetanon {2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-5-yl} furan-2-ylmetanon; {2-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl} furan-2-ylmetanon;

1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metyl-4-pyridin-2-ylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-metyl-4-pyridin-4-yl-2-quinolin-4-ylmetylpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]-4-fluorfenol; 1,1,1-trifluor-4,4-dimetyl-5-fenyl-2-quinolin-4-ylmetyl-
5 pentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-pyridin-4-ylmetylpentan-2-ol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-(2-fluorpyridin-4-ylmetyl)-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]fenol; 2-[3-(2-brompyridin-4-ylmetyl)-4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]-4-fluorfenol; 2-(6,8-dimetylquinolin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]pyridin-2-karbonitril; 2,6-diklor-4-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]nikotinnitril; 4-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]quinolin-2-ol; 2,6-diklor-4-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl] nikotinnitril; 2-(2-klor-8-metylquinolin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(2,6-diklorquinolin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-[3-(2-klor-8-metylquinolin-
15 4-ylmetyl)-4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]-4-fluorfenol; 2-[3-(2,6-diklorquinolin-4-ylmetyl)-4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]-4-fluorfenol; 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-metylpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(3-fluorfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-2-quinolin-4-ylmetylpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-4-m-tolylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(2-metylquinolin-4-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-fluor-2-(4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1,1-dimetyl-3-quinolin-4-ylmetylbutyl)fenol; 4-fluor-2-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetyl-3-(2-metylquinolin-4-ylmetyl)butyl]fenol; 2-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-
20 1,1,1-trifluor-4-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(7-metylquinolin-4-ylmetyl)pentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetylpyridin-4-ylmetyl)-4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]-5-fluorfenol; og 2-(5,7-dimetylquinolin-4-ylmetyl)-1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metylpentan-2-ol.

30 For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

(a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl,
35 alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy,

- C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl;
- (c) R³ er hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, karboring, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring-C₁-C₈ alkyl, karboksy, alkoksykarbonyl, aryl-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl-C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl eller heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av R³ er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, fenyl, C₁-C₅ alkoksy, fenoksy, C₁-C₅ alkanoyl, aroyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyl, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, okso, trifluormetyl, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, hvor R³ ikke kan være trifluormetyl;
- (d) B er C₁-C₅ alkylen, C₂-C₅ alkenylen eller C₂-C₅ alkynylen, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av B er uavhengig C₁-C₃ alkyl, hydroksy, halogen, amino eller okso;
- (e) D er fraværende;
- (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q omfatter en heteroarylgruppe valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et

sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper valgt blant gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, acyl, C₁-C₃ silanyloksy, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, karboksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, heteroaryl, heterosykl, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl eller trifluormetyl.

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 2-syklopropyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-1-(1H-pyrrolo [3,2-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl) pentanoisk syre; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentanoisk syre metyl ester; 2-syklopropyl-4-(5-fluor-2-metyl-2-syklopropyl-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-syklopropyl-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 2-syklopropyl-4-(5-fluor-2-metylfenyl)-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-syklopropyl-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,4-dimetyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,2,5-trimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 2-sykloheksyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 2-syklopentyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-5-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,6-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heptan-4-ol; 2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,5,5-trimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heptan-4-ol; 1,1-difluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 1-sykloheksyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 5-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,2,5-trimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo [2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 2-syklobutyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,6,6-trimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heptan-4-ol; 5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-5-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heks-1-en-3-ol; 5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-5-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heks-1-yn-3-ol; 1-fluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 2,2-difluor-5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-5-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c] pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 2-fluor-5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl) heksan-3-ol; 2-fluor-5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-5-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-

ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-
 heks-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluor-5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-5-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-
 ylmetyl)heksan-3-ol; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-fenyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-
 yl)pentan-2-ol; 5-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2,2,5-trimetyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-
 5 ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,2,5-trimetyl-3-tieno[2,3-c]pyridin-2-ylmetylheksan-
 3-ol; 1,1-difluor-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-
 2-ol; 5-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-
 (5-fluor-2-metoksyfenyl)-2,2,5-trimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 2-(1-
 fluorsyklopropyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol;
 10 2-(1-fluorsyklopropyl)-4-(4-fluorfenyl)-4-metyl-1-quinolin-4-ylpentan-2-ol; 2-[4,4-difluor-3-
 hydroksy-1,1-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)butyl]-4-fluorfenol; 5-(5-klor-2,3-
 dihydrobenzofuran-7-yl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo [3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-
 2-metylfenyl)-2,5-dimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metyl-
 fenyl)-2,2,5-trimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzo-
 15 furan-7-yl)-1,1-difluor-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-
 dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1-difluor-4-metyl-2-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-ylmetylpentan-2-ol; 5-(5-klor-
 2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2,2,5-trimetyl-3-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-
 fluor-2-metylfenyl)-2,2,5-trimetyl-3-(3-metyl-1H-pyrrolo [2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-
 klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2,5-dimetyl-3-(3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-
 20 heksan-3-ol; 5-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2,5-dimetyl-3-(5-fenyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-
 2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,2,5-trimetyl-3-(5-fenyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-
 2-ylmetyl) heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,5-dimetyl-3-(5-fenyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-
 ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-fluor-2-metylfenyl)-5-metyl-3-(5-fenyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl-
 metyl)heksan-3-ol; 4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,4-dimetyl-1-(5-fenyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-
 25 yl)pentan-2-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1-difluor-4-metyl-2-(6-metyl-1H-pyrrolo-
 [3,2-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 5-(5-fluor-2-metylfenyl)-2,5-dimetyl-3-(5-pyridin-3-yl-1H-
 pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 5-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-5-metyl-3-(5-
 fenyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-ol; 4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2,4-
 dimetyl-1-(5-fenyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-ol; 1,1-difluor-4-(5-metansulfonyl-2,3-
 30 dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)pentan-2-ol; 5-(5-klor-2,3-
 dihydrobenzofuran-7-yl)-2,5-dimetyl-3-(5-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)heksan-3-
 ol; 2-(5-brom-1H-indol-2-ylmetyl)-1,1-difluor-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-
 metylpentan-2-ol; og 2-[2-difluormetyl-2-hydroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-
 4-metylpentyl]-4-metyl-1H-indol-6-karbonitril.

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

- (a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig C₁-C₅ alkyl, hvor én eller begge er uavhengig substituert med hydroksy, C₁-C₅ alkoksy, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl;
- (c) R³ er hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, karboring, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring-C₁-C₈ alkyl, karboksy, alkoksykarbonyl, aryl-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl-C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl eller heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av R³ er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, fenyl, C₁-C₅ alkoksy, fenoksy, C₁-C₅ alkanoyl, aroyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyl, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, okso, trifluormetyl, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon; (d) B er C₁-C₅ alkylen, C₂-C₅ alkenylen eller C₂-C₅ alkynylen, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av B er uavhengig C₁-C₃ alkyl, hydroksy, halogen, amino eller okso;
- (e) D er fraværende;
- (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q omfatter en heteroarylgruppe valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃

- alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, amino-
- 5 sulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituent-
- 10 grupper valgt fra gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, acyl, C₁-C₃ silanyloksy, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, karboksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, heteroaryl, heterosyklyl, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert nitrogenatom er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl eller trifluormetyl.
- 15 For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor
- (a) A er aryl-, heteroaryl-, heterosyklyl eller C₃-C₈ sykloalkylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, hetero-
- 20 aryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor
- 25 hvert nitrogenatom er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen, C₁-C₅ alkyl, C₅-C₁₅ arylalkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvortil de felles er tilfestet danner en C₃-C₈ spiro sykloalkyl ring;
- (c) B er karbonylgruppe eller metylengruppe, som er valgfritt uavhengig substituert med én eller to
- 30 substituentgrupper valgt blant gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, hydroksy og halogen;
- (d) R³ er trifluormetylgruppe;
- (e) D er fraværende;
- (f) E er hydroksygruppe eller aminogruppe hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl; og

(g) Q omfatter en 5- til 7-leddet heterosyklyring fusjonert til en 5- til 7-leddet heteroaryl eller heterosyklyl ring, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av Q er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylamino-

5 karbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylamino-sulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, okso, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, trifluormetyltio, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller

10 disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert nitrogenatom er valgfritt substituert med C₁-C₅ alkyl, eller C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper valgt blant gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, C₁-C₃ alkoksykarbonyl, acyl, aryl, benzyl, hetero-

15 aryl, heterosyklyl, halogen, hydroksy, okso, cyano, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, og ureido hvor hvert nitrogenatom er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl eller trifluormetyl, hvor Q ikke kan være 1H-[1,5]naftyridin-4-on.

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 4-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-

20 metyl-2-trifluormetyl-pentyl-1]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 4-[4-(5-fluor-2-metyl-

25 fenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 1-[2-hydroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metylphenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-3-metylphenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-

30 tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[4-(3-brom-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-3-metylphenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[4-(3-brom-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 3-brom-1-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-

35 hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 6-klor-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 6-brom-4-[4-

(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 3-klor-1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-[1,6]-naftyridin-4-on; 1-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-klor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1H-[1,7]naftyridin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-metoksy-3,5-dimetylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-metoksy-3,5-dimetylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1H-[1,7]naftyridin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(2-hidroksy-3,5-dimetylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-3-metyl-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-[1,8]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-[1,7]naftyridin-4-on; 4-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl-1]-4H-tiazolo[4,5-b]pyridin-7-on; 4-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-oksazolo[4,5-b]pyridin-7-on; 4-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-furo[3,2-b]pyridin-7-on; 7-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-7H-tieno[2,3-b]pyridin-4-on; 4-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H oksazolo[5,4-b]pyridin-7-on; 4-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-tiazolo[5,4-b]pyridin-7-on; 7-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-7H-furo[2,3-b]pyridin-4-on; 4-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1,4-dihydropyrrolo[3,2-b]pyridin-7-on; 1-[4-(5-fluor-2-hidroksyfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(5-fluor-2-metylfenyl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-[1,8]naftyridin-4-on; 1-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-[1,7]naftyridin-4-on; 4-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4-H-tiazolo[4,5-b]pyridin-7-on; 4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-oksazolo[4,5-b]pyridin-7-on; 4-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-furo[3,2-b]pyridin-7-on; 7-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-7H-tieno[2,3-b]pyridin-4-on; 4-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-oksazolo[5,4-b]pyridin-7-on; 4-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4H-tiazolo[5,4-b]pyridin-7-on; 7-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-7H-furo[2,3-b]pyridin-4-on; 4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1,4-dihydropyrrolo[3,2-b]pyridin-7-on; 1-[2-hidroksy-4-(5-metansulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hidroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-

pentyl]-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-
 hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,5]naftyridin-4-on; 1-[4-
 (2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-
 1H-[1,5]naftyridin-4-on; 4-[2-hydroksy-4-(4-metoksybifenyl-3-yl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-
 5 4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluor-
 metyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-pyrimidin-5-ylfenyl)-4-
 metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-tiofen-3-
 ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(4-hydroksy-
 bifenyl-3-yl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-
 10 hydroksy-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-
 hydroksy-4-(2-hydroksy-5-pyrimidin-5-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]-
 pyridin-7-on; 4-[2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-5-tiofen-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-
 tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 1-[2-hydroksy-4-(4-metoksybifenyl-3-yl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-
 1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-
 15 pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-pyrimidin-5-ylfenyl)-4-metyl-2-
 trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-tiofen-3-ylfenyl)-4-
 metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-tiofen-3-yl-
 fenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-
 pyridin-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-hydroksy-4-(2-
 20 hydroksy-5-pyrimidin-5-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 1-[2-
 hydroksy-4-(2-hydroksy-5-tiofen-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on;
 5-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-
 8-on; 1-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-pyrido[2,3-d]-
 pyridazin-4-on; 5-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-penty-1]-5H-
 25 pyrido[3,2-c]pyridazin-8-on; 4-[4-(2-trifluormetoksy-3-metylfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
 metyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 3-klor-1-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-
 metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 4-(4-benzo[1,3]dioksol-4-yl-2-hydroksy-4-
 metyl-2-trifluormetyl-pentyl)-6-brom-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-(4-benzo[1,3]dioksol-4-yl-2-
 hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl)-6-klor-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-
 30 metyl-4-(5-pyridin-3-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-
 7-on; 1-(4-benzo[1,3]dioksol-4-yl-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl)-3-klor-1H-[1,6]-
 naftyridin-4-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-pyrimidin-5-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-
 trifluormetyl-pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 3-klor-1-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-pyrimidin-5-yl-
 2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 3-klor-1-[2-hydroksy-4-
 35 metyl-4-(5-pyridin-3-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl-pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on;

4-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-pyrimidin-5-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 1-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-pyrimidin-5-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl]pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-pyridin-3-yl-fenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-pyrimidin-5-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-pyrimidin-5-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-(4-bifenyl-3-yl-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-metyl]pentyl)-6-klor-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-(4-bifenyl-3-yl-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl)-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 3-klor-1-{4-[5-(5-klorpyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl]-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl}-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 6-klor-4-{4-[5-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-2-metoksyfenyl]-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl}-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 4-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-pyridin-2-ylfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-pyrazin-2-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 3-klor-1-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-pyrimidin-2-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl]pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 5-{7-[3-(6-klor-7-okso-7H-tieno[3,2-b]pyridin-4-ylmetyl)-4,4,-4-trifluor-3-hydroksy-1,1-dimetylbutyl]-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl}nikotinnitril; 4-{4-Metoksy-3-[4,4,4-trifluor-3-hydroksy-1-dimetyl-3-(7-okso-7H-tieno[3,2-b]pyridin-4-ylmetyl)butyl]fenyl}pyridin-2-karbonitril; 6-klor-4-{4-[5-(2-fluor-6-metylpyridin-4-yl)-2-metoksyfenyl]-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl}-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; 3-klor-1-{2-hydroksy-4-[5-(1H-imidazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl]-4-metyl-2-trifluormetyl]pentyl}-1H-[1,6]naftyridin-4-on; 6-klor-4-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-morfolin-4-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl]pentyl]-4H-tieno[3,2-b]pyridin-7-on; og 1-[2-hydroksy-4-metyl-4-(5-piperidin-1-yl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-trifluormetyl]pentyl]-1H-[1,6]naftyridin-4-on.

25

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor A, B, D, E, R¹ og R² har betydningene beskrevet umiddelbart ovenfor og R³ er hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, karboring, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring-C₁-C₈ alkyl, karboksy, alkoksykarbonyl, aryl-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl-C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl eller heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av R³ er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, fenyl, C₁-C₅ alkoksy, fenoksy, C₁-C₅ alkanoyl, aroyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyl, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylamino-

35

sulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, okso, trifluormetyl, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til et sulfoksid eller sulfon, hvor R³ ikke kan være trifluormetyl.

5

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

- (a) A er en aryl-, heteroaryl-, heterosyklyl- eller C₃-C₈ sykloalkylgruppe, hvor hver valgfritt er uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet valgfritt uavhengig er mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl;
- (c) R³ er trifluormetylgruppe;
- (d) B er C₁-C₅ alkylen, C₂-C₅ alkenylen eller C₂-C₅ alkynylen, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe B er uavhengig C₁-C₃ alkyl, hydroksy, halogen, amino eller okso;
- (e) D er fraværende;
- (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q omfatter en indolylgruppe valgfritt substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av Q er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, trifluormetyltio, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl eller C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper

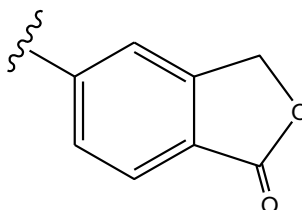
valgt blant gruppen som består av C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, amino og trifluormetyl.

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metyl-4-pyridin-2-ylpentan-2-ol; 4-(2,3-dihydro-5-cyanobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-yl-metyl)-4-metylpentan-2-ol; 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metyl-4-(5-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)pentan-2-ol; 4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 2-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-[4-(5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 2-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-4-metyl-1H-indol-6-karbonitril; 2-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-5-karbonitril; 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-2-(7-fluor-1H-indol-2-ylmetyl)-4-metylpentan-2-ol; 1-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]-1H-indol-3-karbonitril; 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluor-4-metyl-2-(5-trifluormetyl-1H-indol-2-ylmetyl)pentan-2-ol; og 1,1,1-trifluor-2-(1H-indol-2-ylmetyl)-4-metyl-4-tiofen-3-ylpentan-2-ol.

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

- (a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvortil de felles er tilfestet danner en C₃-C₈ spirocykloalkylring;

- (c) R³ er en karboring, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring-C₁-C₈ alkyl, karboksy, alkoksy-karbonyl, aryl-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl-C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl eller heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituent-
- 5 gruppe av R³ er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, fenyl, C₁-C₅ alkoksy, fenoksy, C₁-C₅ alkanoyl, aroyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyl-oksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyl, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy,
- 10 karboksy, cyano, okso, trifluormetyl, nitro, amino hvor nitrogenatomet valgfritt uavhengig er mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert nitrogenatom er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon;
- (d) B er metylen- eller karbonylgruppe;
- (e) D er -NH-gruppe;
- 15 (f) E er hydroksygruppe; og
- (g) Q omfatter gruppen



- Eksempler på disse forbindelser inkluderer 2-benzyl-2-hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-4-metyl-2,4-difenylpentanoisk syre (1-okso-
- 20 1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl) amid; 2-hydroksy-4-metyl-2-fenetyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-2-(3-metoksybenzyl)-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-2-(4-metoksybenzyl)-4-metyl-4-fenylpenta-
- noisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-2-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-4-
- 25 metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-sykloheksylmetyl-2-
- hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(4-tert-
- butylbenzyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-
- amid; 2-bifenyl-4-ylmetyl-2-hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-4-metyl-2-naftalen-2-ylmetyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-di-
- hydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-2-(3-hydroksybenzyl)-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-
- 30 okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-4-metyl-2-(2-metyl-2-fenylpropyl)-4-fenyl-

pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-benzyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-
 hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-sykloheksylmetyl-
 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-
 yl)amid; 2-benzyl-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-di-
 5 hydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-sykloheksylmetyl-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-
 pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-
 hydroksy-4-metyl-2-(2-metyl-2-fenylpropyl)pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)
 amid; 2-(2-klor-6-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-
 okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-
 10 4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(2-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-
 metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-
 (3,4-difluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-
 dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(2-klor-6-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-
 metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-
 15 hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-
 (2-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydro-
 isobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3,4-difluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-
 pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl) amid; 2-(4-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-
 metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-
 20 (5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(3-metylbenzyl)pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydro-
 isobenzofuran-5-yl)amid; 2-(4-fluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpenta-
 noisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-
 metyl-2-(3-metylbenzyl)pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3,5-difluor-
 fenyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzo-
 25 furan-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(2-metylbenzyl)pentanoisk syre
 (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3,5-dimetylbenzyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-
 hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(2,5-difluorbenzyl)-
 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-
 yl)amid; 2-(2,5-difluorbenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-
 okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(2-
 30 metylbenzyl)pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3,5-dimetylbenzyl)-4-
 (5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-
 yl)amid; 2-(3-klorbenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-
 1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-2-[2-(4-metoksyfenyl)
 35 etyl]-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-metoksy-

fenyl)-2-hydroksy-2-(2-metoksybenzyl)4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-fenetylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(2-klorbenzyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-fenetylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-2-[2-(4-hydroksyfenyl)etyl]-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(2-klorbenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-2-(2-hydroksybenzyl)-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(2-brombenzyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(2-brombenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(5-fluor-2-metoksybenzyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(5-fluor-2-hydroksybenzyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(5-fluor-2-metoksybenzyl)-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(5-fluor-2-hydroksybenzyl)-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3,5-dimetoksybenzyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-(3,5-dihydroksybenzyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-2-(2-metoksybenzyl)4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 12-hydroksy-2-(2-hydroksybenzyl)-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-2-[2-(4-hydroksyfenyl)etyl]-4-metyl-4-fenylpentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 15-[2-benzyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentylamino]-3H-isobenzofuran-1-on; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(1-fenylvinyl)pentanoisk syre (1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-pyridin-2-ylmetylpentanoisk syre(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(1-fenyletyl)pentanoisk syre(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-(1-fenyletyl)pentanoisk syre(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-syklopentyl-4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-syklopentyl-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid; 2-syklopentylmetyl-4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metylpentanoisk syre(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)amid og 2-benzyl-2-hydroksy-N-(1-okso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)4-fenyl-butylamid.

For eksempel, en DIGRA kan ha formel I, hvor

- (a) A er en aryl- eller heteroarylgruppe, hver valgfritt uavhengig substituert men én til tre substituentgrupper, som er uavhengig valgt blant gruppen som består av C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, aroyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl eller aryl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomene er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon;
- (b) R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₅ alkyl, eller R¹ og R² sammen med karbonatomet hvor de felles er tilfestet til danner en C₃-C₈ spirocykloalkylring;
- (c) R³ er trifluormetylgruppe;
- (d) B er C₁-C₅ alkylen, C₂-C₅ alkenylen eller C₂-C₅ alkynylen, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av B er uavhengig C₁-C₃ alkyl, hydroksy, halogen, amino eller okso;
- (e) D er fraværende;
- (f) E er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ og R⁷ er hver uavhengig hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₁-C₈ alkoksy, C₂-C₈ alkenyloksy, C₂-C₈ alkynyloksy, hydroksy, karbosyklyl, heterosyklyl, aryl, aryloksy, acyl, heteroaryl, karboring-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ alkyl, aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl-C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl, heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl eller C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er oksidert til sulfoksid eller sulfon, hver valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av R⁶ og R⁷ er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, fenyl, C₁-C₅ alkoksy, fenoksy, C₁-C₅ alkanoyl, aroyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, okso, trifluormetyl, trifluormetoksy, nitro, amino hvor nitrogenatomet valgfritt uavhengig er mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, eller C₁-C₅ alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon; og

- (g) Q omfatter en heteroaryl gruppe valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av Q er uavhengig C₁-C₅ alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, heterosykyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₅ alkoksy, C₂-C₅ alkenyloksy, C₂-C₅ alkynyloksy, aryloksy, acyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylamino-
- 5 karbonyl, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyl, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, trifluormetyltio, nitro eller amino hvor nitrogen-
- 10 atomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅ alkyl; eller ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl; eller C₁-C₅ alkyltio hvor svovel-
- atomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon, hvor hver substituentgruppe av Q er valgfritt uavhengig substituert med én til tre substituentgrupper valgt blant C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoksy, halogen, hydroksy, okso, cyano, amino eller trifluormetyl.
- 15 Eksempler på disse forbindelser inkluderer 3-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-3-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1-trifluormetyl-butylamin; 3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-1-(1H-indol-2-ylmetyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(2,6-diklor-pyridin-4-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(4,6-dimetyl-pyridin-2-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(2-klor-pyridin-4-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-
- 20 butylamin; 3-(5-fluor-2-metyl-fenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-1H-indol-2-ylmetyl)-1-trifluormetyl-butylamin; 3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-1H-indol-2-ylmetyl)-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(6-fluor-1H-indol-2-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 3-(4-fluor-fenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-1H-indol-2-ylmetyl)-1-trifluormetylbutylamin; 3-benzofuran-7-yl-1-(2,6-diklor-pyridin-4-ylmetyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 3-(2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-1-(6-fluor-1H-indol-2-ylmetyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 3-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-3-
- 25 metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(2-klor-quinolin-4-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-metylfenyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 3-(4-fluor-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-trifluormetyl-butylamin; 7-[3-amino-3-(1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-4,4,4-trifluor-1,1-dimetyl-butyl]-2,3-dihydrobenzofuran-5-karbonitril; 1-(6-fluor-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-
- 30 metyl-fenyl)-3-metyl-1-trifluormetylbutylamin; 2-[3-amino-3-(1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-4,4,4-trifluor-1,1-dimetyl-butyl]4-fluor-fenyl; 1-(1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-3-(4-fluor-fenyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(1H-indol-2-ylmetyl)-3-metyl-3-pyridin-3-yl-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-3-metyl-3-pyridin-4-yl-1-trifluormetylbutylamin; 3-metyl-1-(3-metyl-1H-indol-2-ylmetyl)-3-pyridin-3-yl-1-trifluormetyl-butylamin; 1-(6-fluor-1H-indol-2-ylmetyl)-3-
- 35 metyl-3-pyridin-3-yl-1-trifluormetyl-butylamin; 3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1-(1H-indol-2-yl-

metyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-butylamin; [3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-yl-
 metyl-1-trifluormetyl-butyl]-metyl-amin; etyl-[3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-
 ylmetyl-1-trifluormetylbutyl]-amin; [3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-
 trifluormetyl-butyl]-propylamin; [3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-tri-
 5 fluormetyl-butyl]-isobutylamin; butyl-[3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-
 trifluormetyl-butyl]-amin; [3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-trifluormetyl-
 butyl]-dimetylamin; N-[3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-trifluormetyl-
 butyl]-acetamid; N-[3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-trifluormetyl-butyl]-
 formamid; N-[3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-trifluormetylbutyl]-metan-
 10 sulfonamid; 1-(2,6-dimetyl-pyridin-4-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-3-metyl-1-trifluormetyl-
 butylamin; 3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-1-trifluor-
 metylbutylamin; 2-[2-amino-4-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-pentyl]-4-metyl-1
 H-indol-6-karbonitril; N-[3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-1-trifluormetyl-
 butyl]-hydroksylamin; og 2-(3-amino-4,4,4-trifluor-1,1-dimetyl-3-quinolin-4-ylmetyl-butyl)-4-fluor-
 15 fenol.

For eksempel en DIGRA kan ha formel I, hvor A, B, D, E, R¹, R², R⁶, og R⁷ har betydningene
 beskrevet umiddelbart ovenfor, og R³ er C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, karboring,
 heterosyklyl, aryl, heteroaryl, karboring- C₁-C₈ alkyl, karboksy, alkoksykarbonyl, aryl-C₁-C₈ alkyl,
 20 aryl-C₁-C₈ haloalkyl, heterosyklyl-C₁-C₈ alkyl, heteroaryl- C₁-C₈ alkyl, karboring-C₂-C₈ alkenyl, aryl-
 C₂-C₈ alkenyl, heterosyklyl-C₂-C₈ alkenyl, eller heteroaryl-C₂-C₈ alkenyl, hver valgfritt uavhengig
 substituert med én til tre substituentgrupper, hvor hver substituentgruppe av R³ er uavhengig C₁-C₅
 alkyl, C₂-C₅ alkenyl, C₂-C₅ alkynyl, C₃-C₈ sykloalkyl, fenyl, C₁-C₅ alkoksy, fenoksy, C₁-C₅ alkanoyl,
 aroyl, C₁-C₅ alkoksykarbonyl, C₁-C₅ alkanoyloksy, aminokarbonyloksy, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl-
 25 oksy, C₁-C₅ dialkylaminokarbonyloksy, aminokarbonyl, C₁-C₅ alkylaminokarbonyl, C₁-C₅ dialkyl-
 aminokarbonyl, C₁-C₅ alkanoylamino, C₁-C₅ alkoksykarbonylamino, C₁-C₅ alkylsulfonylamino, C₁-C₅
 alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroksy, karboksy, cyano, okso, trifluor-
 metyl, nitro, amino hvor nitrogenatomet er valgfritt uavhengig mono- eller disubstituert med C₁-C₅
 30 alkyl, ureido hvor hvert av nitrogenatomene er valgfritt uavhengig substituert med C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅
 alkyltio hvor svovelatomet er valgfritt oksidert til sulfoksid eller sulfon, hvor R³ ikke kan være
 trifluormetyl.

Eksempler på disse forbindelser inkluderer 1-(2,6-diklor-pyridin-4-ylmetyl)-3-(5-fluor-2-metoksy-
 fenyl)-1,3-dimetyl-butylamin; 1-etyl-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-
 35 butylamin; 1-sykloheksylmetyl-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-1-(1H-indol-2-ylmetyl)-3-metylbutyl-

- amin; 1-(2-klor-quinolin-4-ylmetyl)-1-syklopentyl-3-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-3-metyl-butylamin; 1-(2-klor-pyridin-4-ylmetyl)-1-syklopentylmetyl-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-butylamin; 3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-1,3-dimetyl-1-quinolin-4-ylmetylbutylamin; 1-syklopropyl-3-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-3-metyl-1-quinolin-4-ylmetyl-butylamin; 3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-1,3-dimetyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmetyl)-butylamin; 1-syklopropyl-3-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-3-metyl-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-2-ylmetyl)-butylamin; 2-[3-amino-1,1,3-trimetyl-4-(1H-pyrrolo [2,3-c]pyridin-2-yl)-butyl]-4-fluor-fenol; 2-[2-amino-4-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-2,4-dimetyl-pentyl]-4-metyl-1H indol-6-karbonitril.
- 5
- 10 Andre forbindelser som kan fungere som DIGRAer og fremgangsmåter for deres fremstilling er beskrevet for eksempel i U.S. patentpublikasjoner 2004/0029932, 2004/0162321, 2004/0224992, 2005/0059714, 2005/0176706, 2005/0203128, 2005/0234091, 2005/0282881, 2006/0014787, 2006/0030561, 2006/0116396, 2006/0189646 og 2006/0189647.
- 15 I et annet aspekt av foreliggende beskrivelse tilveiebringes en oftalmisk farmasøytisk sammensetning for å behandle eller kontrollere en fremre segment infeksjon og dets inflammatoriske sekvele tilveiebringes. I en utførelse, slik inflammatorisk sekvele omfatter akutt inflammasjon. I en annen utførelse av foreliggende beskrivelse, en slik inflammatorisk sekvele omfatter kronisk inflammasjon i det fremre segment. Den oftalmiske farmasøytiske sammensetning kan omfatte: (a) minst en DIGRA, et
- 20 prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (b) et antiinfektivt middel. I et aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter den farmasøytiske sammensetning ytterligere en farmasøytisk akseptabel bærer.
- Konsentrasjonen av en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i en slik
- 25 oftalmisk sammensetning kan være i området fra ca. 0,0001 til ca. 1000 mg/ml (eller, alternativt, fra ca. 0,001 til ca. 500 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 300 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 250 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 50 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 300 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 250 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,1 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,1 til ca. 50 mg/ml).
- 30
- I en utførelse er en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse i form av en suspensjon, disper- sjon, gel eller salve. I en annen utførelse er suspensjonen eller dispersjonen basert på en vandig løsning. For eksempel, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte en steril saltløsning. I en annen ytterligere utførelse kan mikrometer- eller nanometer-størrelses partikler av en
- 35 DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et antiinfektivt middel belegges med en

fysiologisk akseptabel surfaktant (ikke begrensede eksempler er beskrevet nedenfor), deretter dispergeres de coatede partikler i et væskemiddel. Coatingen kan holde partiklene i en suspensjon. Et slikt væskemedium kan selekteres for å produsere en suspensjon for forlenget frigivelse. For eksempel, et væskemedium kan være et som er svakt løselig i det okulære miljø hvortil suspensjonen administreres.

Et antiinfektivt middel egnet for en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse er valgt blant gruppen som består av antibakterielle, antivirale, antifungale, antiprotozoale midler, og kombinasjoner derav.

Ikke begrensede eksempler på biologisk avledete antibakterielle midler inkluderer aminoglykosider (for eksempel amikacin, apramycin, arbekacin, bambermyciner, butirosin, dibekacin, dihydrostreptomycin, fortimicin(er), gentamicin, isepamicin, kanamycin, mikronomicin, neomycin, neomycin undecylenat, netilmicin, paromomycin, ribostamycin, sisomicin, spektinomycin, streptomycin, tobramycin, trospektomycin), amfenikoler (for eksempel azidamfenikol, kloramfenikol, florfenikol, tiamfenikol), ansamyciner (for eksempel rifamid, rifampin, rifamycin sv, rifapentin, rifaksim), β -lactamer (for eksempel karbacefemer (for eksempel lorakarbef), karbapenemer (for eksempel biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cefalosporiner (for eksempel cefaklor, cefadroksil, cefamandol, cefatrizin, cefazedon, cefazolin, cefkapen pivoksil, cefklidin, cefdinir, cefditoren, cefepim, cefetamet, cefiksim, cefinenoksim, cefodizim, cefonicid, cefoperazon, ceforanid, cefotaksim, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpiramid, cefpirom, cefpodoksim proksetil, cefprozil, cefroksadin, cefsulodin, ceftazidim, cefteteram, ceftazol, ceftibuten, ceftizoksim, ceftriaxon, cefuroksim, cefuzonam, cefacetril natrium, cefaleksin, cefaloglysin, cefaloridin, cefalosporin, cefalotin, cefapirin natrium, cefradin, pivcefaleksin), cefamyciner (for eksempel cefbuperazon, cefinetazol, cefininoks, cefotetan, cefoksitin), monobactamer (for eksempel aztreonam, karumonam, tigemonam), oksacefemer, flomoksef, moksalaktam), penicilliner (for eksempel amdinocillin, amdinocillin pivoksil, amoksicillin, ampicillin, apalcillin, aspoksicillin, azidocillin, azlocillin, bakampicillin, benzylpenicillinisk syre, benzylpenicillin natrium, karbenicillin, karindacillin, klometocillin, kloksacillin, syklacillin, dikloksacillin, epicillin, fenbenicillin, floksacillin, hetacillin, lenampicillin, metampicillin, meticillin natrium, mezlocillin, nafcillin natrium, oksacillin, penamecillin, penetamat hydriodid, penicillin G benetamin, penicillin G benzatin, penicillin G benzhydrolamin, penicillin G kalsium, penicillin G hydrabamin, penicillin G kalium, penicillin G prokain, penicillin N, penicillin O, penicillin V, penicillin V benzatin, penicillin V hydrabamin, penimepisyklin, feneticillin kalium, piperacillin, pivampicillin, propicillin, quinacillin, sulbenicillin, sultamicillin, talampicillin, temocillin, ticarcillin), ritipenem, linkosamideer (for eksempel klindamycin,

linkomycin), makrolides (for eksempel azitromycin, karbomycin, klaritromycin, diritromycin, erytromycin, erytromycin acistrat, erytromycin estolat, erytromycin glukohexonat, erytromycin laktobionat, erytromycin propionat, erytromycin stearat, josamycin, leukomyliner, midecamyliner, miokamycin, oleandomycin, primycin, rokitamycin, rosaramicin, roksitromycin, spiramycin, troleandomycin), polypeptider (for eksempel amfomycin, basitracin, kapreomycin, kolistin, enduracidin, enviomycin, fusafungin, gramicidin s, gramicidin(er), mikamycin, polymyxin, pristinamycin, ristocetin, teikoplanin, tiostrepton, tuberaktinomycin, tyrocidin, tyrotricin, vankomycin, viomycin, virginiamycin, zinc bacitracin), tetrasykliner (for eksempel apicyklin, klortetrasyklin, klomosyklin, demeklosyklin, doksisyklin, guamesyklin, lymesyklin, meklosyklin, metasyklin, minosyklin, oksytetrasyklin, penimepisyklin, pipasyklin, rolitetrasyklin, sansyklin, tetrasyklin), sykloserin, mupirocin og tuberin.

Ikke begrensede eksempler på syntetiske antibakterielle midler inkluderer 2,4-diaminopyrimidiner (for eksempel brodimoprim, tetroksoprim, trimetoprim), nitrofuraner (for eksempel furaltadon, furazolium klorid, nifuraden, nifuratel, nifurfolin, nifurpirinol, nifurprazin, nifurtoinol, nitrofurantoin), quinoloner og analoger (for eksempel cinoksacin, ciprofloksacin, klinafloksacin, difloksacin, enoksacin, fleroksacin, flumequin, gatfloksacin, grepafloksacin, levofloksacin, lomefloksacin, miloksacin, moksifloksacin, nadifloksacin, nalidiksisk syre, norfloksacin, ofloksacin, oksolinisk syre, pazufloksacin, pefloksacin, pipemidisk syre, piromidisk syre, rosoksacin, rufloksacin, sparfloksacin, temafloksacin, tosufloksacin, trovafloksacin, eller et fluorquinolon som har det kjemiske navn 7-[(3R)-3-aminoheksahydro-1H-azepin-1-yl]-8-klor-1-syklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksylik syre monohydroklorid), sulfonamider (for eksempel acetyl sulfametoksyprazin, benzylsulfamid, kloraminer B, kloraminer T, dikloramin T, n2-formylsulfisomidin, n4-β-D-glukosylsulfanilamid, mafenid, 4'-(metylsulfamoyl) sulfanilamid, nopyrilsulfamid, ftalylsulfacetamid, ftalylsulfatiazol, salazosulfadimidin, succinylsulfatiazol, sulfabenzamid, sulfacetamid, sulfaklorpyridazin, sulfakrysoidin, sulfacytin, sulfadiazin, sulfadikramid, sulfadimetoksin, sulfadoksin, sulfaetidol, sulfaguanidin, sulfaguanol, sulfalen, sulfaloksisk syre, sulfamerazin, sulfameter, sulfametazin, sulfametizol, sulfametomidin, sulfametoksazol, sulfametoksypridazin, sulfametrol, sulfamidokrysoidin, sulfamoksol, sulfanilamid, 4-sulfanilamidosalisylik syre, n4-sulfanilylsulfanilamid, sulfanilylurea, N-sulfanilyl-3,4-xylamid, sulfanitran, sulfaperin, sulfafenazol, sulfaproksylin, sulfapyrazin, sulfapyridin, sulfasomizol, sulfasymazin, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamid, sulfisomidin, sulfisoksazol) sulfoner (for eksempel acedapson, acediasulfon, acetosulfon natrium, dapson, diatymosulfon, glukosulfon natrium, solasulfon, succisulfon, sulfanilisk syre, p-sulfanilylbenzylamin, sulfokson natrium, tiazolsulfon), klofoktol, heksedin, metenamin, metenamin anhydrometylen sitrat, metenamin hippurat, metenamin mandelat, metenamin sulfosal-

cylat, nitroksolin, taurolidin og xibomol. I en utførelse, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter et antiinfektøst middel valgt blant gruppen som består av cinoksacin, ciprofloxacin, clinafloxacin, difloxacin, enoksacin, fleroksacin, flumequin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, miloksacin, moksifloxacin, nadifloksacin, nalidiksisk syre, 5 norfloxacin, ofloxacin, oksolinisk syre, pazufloxacin, pefloxacin, pipemidisk syre, piromidisk syre, rosoxacin, rufloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, trovafloxacin, og et fluorquinolon som har det kjemiske navn 7-[(3R)-3-aminoheksahydro-1H-azepin-1-yl]-8-klor-1-syklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksylik syre monohydroklorid (som en form av familien av forbindelser beskrevet i U.S. Patenter 5,385,900 og 5,447,926).

10

Ikke begrensede eksempler på antivirale midler inkluderer Rifampin, Ribavirin, Plekonaryl, Cidofovir, Asyklovir, Pensyklovir, Gansyklovir, Valasyklovir, Famciklovir, Foskarnet, Vidarabin, Amantadin, Zanamivir, Oseltamivir, Resquimod, antiproteaser, PEGylerte interferon (Pegasys™), anti HIV proteaser (for eksempel lopinivir, saquinivir, amprenavir, HIV-fusjons inhibitorer, nukleotider 15 HIV RT inhibitorer (for eksempel AZT, Lamivudin, Abacavir), ikke-nukleotid HIV RT inhibitorer, Doconosol, interferoner, butylerte hydroksytoluen (BHT) og Hypericin.

20

Ikke begrensede eksempler på biologisk avledete antifungale midler inkluderer polyener (for eksempel amfotericin B, kandicidin, dermostatin, filipin, fungikromin, hachimycin, hamycin, lucensomycin, mepartricin, natamycin, nystatin, pecilocin, perimycin), azaserin, griseofulvin, oligomyciner, neomycin undecylenat, pyrrolnitrin, siccanin, tubercidin og viridin.

25

Ikke begrensede eksempler på syntetiske antifungale midler inkluderer allylaminer (for eksempel butenafin, naftifin, terbinafin), imidazoler (for eksempel bifonazol, butoconazol, klordantoin, klorimidazol, klokonazol, klotrimazol, ekonazol, enilkonazol, fentikonazol, flutrimazol, isokonazol, ketokonazol, lanokonazol, mikonazol, omokonazol, oksikonazol nitrat, sertakonazol, sulkonazol, tiokonazol), tiokarbamater (for eksempel tolciklat, tolindat, tolnaftat), triazoler (for eksempel flukonazol, itrakonazol, saperkonazol, terkonazol), akrisorcin, amorolfin, bifenamin, bromosalicyl- kloranilid, buklosamid, kalsium propionat, klorfenesin, ciklopiroks, kloksyquin, koparaffinat, 30 diamtazol dihydroklorid, eksalamid, flucytosin, haletazol, heksetidin, loflukarban, nifuratel, kalium iodid, propion syre, pyrition, salicylanilid, natrium propionat, sulbentin, tenonitrozol, triacetin, ujtotion, undecylenisk syre og zinc propionat.

35

Ikke begrensede eksempler på anti protozoale midler inkluderer polymycin B sulfat, bacitracin zink, neomycin sulfat (for eksempel Neosporin), imidazoler (for eksempel klotrimazol, mikonazol, keto-

konazol), aromatiske diamidiner (for eksempel propamidin isetionat, Brolen), polyheksametylen biguanid ("PHMB"), klorheksidin, pyrimetamin (Daraprim®), sulfadiazin, folinisk syre (leukovorin), klindamycin, og trimetoprim-sulfametoksazol.

- 5 I et aspekt er det antiinfektive middel valgt blant gruppen som består av bacitracin zink, kloramfenikol, ciprofloksacin hydroklorid, erytromycin, gatifloksacin, gentamycin sulfat, levofloksacin, moksifloksacin, ofloksacin, sulfacetamid natrium, polymyxin B, tobramycin sulfat, trifluridin, vidarabin, acyklovir, valasyklovir, famsyklovir, foskarnet, ganciklovir, formivirsen, cidofovir, amfotericin B, natamycin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, polymyxin B sulfat, 10 neomycin sulfat, klotrimazol, propamidin isetionat, polyheksametylen biguanid, klorheksidin, pyrimetamin, sulfadiazin, folinisk syre (leukovorin), klindamycin, trimetoprim-sulfametoksazol og kombinasjoner derav.

15 Konsentrasjonen av et antiinfektivt middel i en slik oftalmisk sammensetning kan være i området fra ca. 0,0001 til ca. 1000 mg/ml (eller, alternativt fra ca. 0,001 til ca. 500 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 300 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 250 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 50 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 300 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 250 mg/ml, eller fra 0,01 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,1 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,1 til ca. 50 mg/ml).

- 20 I et annet aspekt, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan ytterligere omfatte en ikke-ionisk surfaktant, så som polysorbater (så som polysorbat 80 (polyoksyetylen sorbitan monooleat), polysorbat 60 (polyoksyetylen sorbitan monostearat), polysorbat 20 (polyoksyetylen sorbitan mono- 25 laurat), vanligvis kjent med deres varemerkenavn Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloksamerer (syntetiske blokkpolymerer av et etylenoksid og propylen oksid, så som de som er kjent med deres varemerkenavn Pluronic®; for eksempel Pluronic® F127 eller Pluronic® F108)), eller 30 poloksaminer (syntetiske blokkpolymerer av etylenoksid og propylenoksid tilfestet til etylendiamin, så som de som er kjent med deres varenavn Tetronic®; for eksempel Tetronic® 1508 eller Tetronic® 908, etc., andre ikke-ioniske surfaktanter så som Brim®, Myrj®, og langkjedete fettalkoholer (for eksempel oleylalkohol, stearylalkohol, myristylalkohol, dokosoheksanoylalkohol, etc.) med karbon- 35 kjeder som har ca. 12 eller flere karbonatomer (for eksempel så som fra ca 12 til ca 24 karbonatomer). Slike forbindelser er skissert i Martindale, 34th ed., pp. 1411-1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference," S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, London, 2005) og i Remington, "The Science and Practice of Pharmacy," 21st Ed., p. 291 and the contents of chapter 22, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2006). Konsentrasjonen av en ikke-ionisk surfaktant, dersom den foreligger, i en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i området fra ca. 0,001 til ca.

5 vekt% (eller alternativt fra ca. 0,01 til ca. 4, eller fra ca. 0,01 til ca. 2, eller fra ca. 0,01 til ca. 1, eller fra ca. 0,01 til ca. 0,5 vekt prosent).

I tillegg, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan inkludere tilsetningsmidler som
5 buffere, fortynningsmidler, bærere, adjuvanter eller andre eksipienter. Enhver farmakologisk akseptabel buffer egnet for applisering til øyet kan anvendes. Andre midler kan benyttes i sammensetningen for en rekke formål. For eksempel, bufringsmidler, konserveringsmidler, kosolventer, oljer, humektanter, bløtgjøringsmidler, stabiliserende midler, eller antioksidanter kan benyttes. Vannløselige konserverende midler som kan benyttes inkluderer natriumbisulfitt, natriumbisulfat, natriumtiosulfat,
10 benzalkoniumklorid, klorbutanol, timerosal, etylalkohol, metylparaben, polyvinyl alkohol, benzylalkohol, og fenyletylalkohol. Disse midler kan foreligge i individuelle mengder av fra ca 0,001 til ca 5 % vekt prosent (fortrinnsvis ca 0,01 % til ca 2 % vekt prosent). Egnete vannløselige bufringsmidler som kan benyttes er natriumkarbonat, natriumborat, natriumfosfat, natriumacetat, natriumbikarbonat, etc., som godkjent av United States Food and Drug Administration ("US FDA") for den egnete
15 administrasjonsrute. Disse midler kan foreligge i mengder tilstrekkelig til å opprettholde en pH i systemet på mellom ca 2 og ca 11. Som sådan, bufringsmiddelet kan være så mye som ca 5 % på en vekt-til vekt-basis av totalsammensetningen. Elektrolytter så som, men ikke begrenset til, natriumklorid og kaliumklorid kan også inkluderes i formuleringen.

20 I et aspekt er pH av sammensetningen i området fra ca. 4 til ca. 11. Alternativt, pH av sammensetningen er i området fra ca. 5 til ca. 9, fra ca. 6 til ca. 9, eller fra ca. 6,5 til ca. 8. I et annet aspekt, omfatter sammensetningen en buffer som har en pH i en av nevnte pH-områder.

I et annet aspekt, sammensetningen har en pH på ca 7. Alternativt, sammensetningen har en pH i
25 området fra ca 7 til ca 7,5.

I et ytterligere aspekt, sammensetningen har en pH på ca 7,4.

I et ytterligere aspekt, en sammensetning kan også omfatte en viskositetsmodifiserende forbindelse
30 designet for å fremme administrering av sammensetningen inn i individet eller å fremme biotilgjengeligheten i individet. I et ytterligere aspekt, den viskositetsmodifiserende forbindelse kan velges slik at sammensetningen ikke enkelt dispergeres etter å ha blitt administrert inn i vistrøs. Slike forbindelser kan forsterke viskositeten av sammensetningen, og inkluderer, men er ikke begrenset til: monomeriske polyoler, så som glyserol, propylenglykol, etylenglykol; polymeriske polyoler, så som
35 polyetylenglykol; forskjellige polymerer av cellulosefamilien, så som hydroksypropylmetylcellulose

("HPMC"), karboksymetylcellulose ("CMC") natrium, hydroksypropylcellulose ("HPC"); polysakkarider, så som hyaluronisk syre og dets salter, kondroitinsulfat og dets salter, dekstraner så som dekstran 70; vannløselige proteiner så som gelatin; vinylpolymerer så som polyvinyl alkohol, polyvinylpyrrolidon, povidon; karbomerer, så som karbomer 934P, karbomer 941, karbomer 940 eller 5 karbomer 974P; og akryl syre polymerer. Generelt, en ønsket viskositet kan være i området fra ca. 1 til ca. 400 centipoises ("cps") eller mPa.s.

I et ytterligere aspekt, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en sammensetning for behandling eller kontrollering av en oftalmisk (for eksempel fremre segment) inflammatorisk sykdom, tilstand eller 10 forstyrrelse. I en utførelse omfatter sammensetningen: (a) minst en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (b) et antiinflammatorisk middel annet enn nevnte DIGRA, prodrug derav, og farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I et ytterligere aspekt, et slikt antiinflammatorisk middel omfatter en forbindelse som inhiberer eller 15 blokkerer en syklooksigenase-inflammatorisk reaksjonsvei, en lipoksygenase-inflammatorisk reaksjonsvei, eller begge deler.

I et ytterligere aspekt, et slikt antiinflammatorisk middel omfatter en forbindelse som inhiberer eller blokkerer produksjonen av et prostaglandin, tromboksan eller leukotrien.

20 I et ytterligere aspekt, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en sammensetning for behandling eller kontrollering av en oftalmisk (for eksempel fremre segment) inflammatorisk sykdom, tilstand eller forstyrrelse. I en utførelse, sammensetningen omfatter: (a) minst en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; (b) et antiinfektøst middel; og (c) et antiinflammatorisk middel annet enn 25 nevnte DIGRA, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Nevnte DIGRA, antiinfektive middel og antiinflammatoriske middel annet enn nevnte DIGRA, og farmasøytisk akseptable salt derav foreligger i mengder effektive til å behandle eller kontrollere sykdommen, tilstanden eller forstyrrelsen. I en utførelse er nevnte antiinflammatoriske middel valgt blant gruppen som består av ikke-stereoidale antiinflammatoriske midler ("NSAIDer"); peroksisom proliferator-aktivert reseptor ("PPAR") 30 ligander, så som PPAR α -, PPAR δ - eller PPAR γ -ligander; kombinasjoner derav; og blandinger derav.

Ikke-begrensede eksempler på NSAIDer er: aminoarylkarboksylsyrederivater (for eksempel enfenamisk syre, etofenamit, flufenamisk syre, isoniksin, meklofenamisk syre, mefenamisk syre, niflumisk syre, talniflumit, terofenamit, tolfenamisk syre), aryallediksyre derivater (for eksempel 35 aceklofenak, acemetacin, alklofenac, amfenac, amtolmetin guacil, bromfenac, bufeksamac,

cinmetacin, klopirac, diklofenac natrium, etodolac, felbinac, fenclozik syre, fentiazac, glukametacin, ibufenac, indometacin, isofezolac, isoksepac, lonazolac, metiazinisk syre, mofezolac, oksametacin, pirazolac, proglumetacin, sulindac, tiaramid, tolmetin, tropesin, zomepirac), arylsmørsyre derivater (for eksempel bumadizon, butibufen, fenbufen, xenbucin), arylkarboksylisk syre (for eksempel clidanac, ketorolac, tinoridin), arylpropionsyre derivater (for eksempel alminoprofen, benoksaprofen, bermoprofen, bukloksisk syre, karprofen, fenoprofen, flunoksaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuproksam, indoprofen, ketoprofen, loksoprofen, naproksen, oksaprozin, piketoprolen, pirprofen, pranoprofen, protizinisk syre, suprofen, tiaprofenisk syre, ximoprofen, zaltoprofen), pyrazoler (for eksempel difenamizol, epirizol), pyrazoloner (for eksempel apazon, benzpiperylon, feprazon, mofebutazon, morazon, oksyfenbutazon, fenylbutazon, pipebuzon, propyfenazon, ramifenazon, suksibuzon, tiazolinobutazon), salisylik syre derivater (for eksempel acetaminosalol, aspirin, benorylat, bromsaligenin, kalsium acetylsalicylat, diflunisal, etersalat, fendosal, gentisisk syre, glykol salicylat, imidazol salicylat, lysin acetylsalicylat, mesalamin, morfolin salicylat, 1-naftyl salicylat, olsalazin, parsalimid, fenyl acetylsalicylat, fenyl salicylat, salacetamid, salicylamid o-eddisyre, salicylsvovel syre, salsalat, sulfasalazin), tiazinkarboksamider (for eksempel ampiroksikam, droksikam, isoksikam, lornoksikam, piroksikam, tenoksikam), ϵ -acetamidokaproisk syre, S-(5'-adenosyl)-L-metionin, 3-amino-4-hydroksysmørsyre, amiksetrin, bendazac, benzydamin, α -bisabolol, bukolom, difenpiramid, ditazol, emorfazon, fepradinol, guaiazulen, nabumeton, nimesulid, oksaceprol, paranylin, perisoksal, proquazon, superoksid dismutase, tenidap, zileuton, deres fysiologisk akseptable salter, kombinasjoner derav og blandinger derav.

I visse utførelser er nevnte antiinflammatoriske middel annet enn nevnte DIGRA, og farmasøytisk akseptable salter derav valgt blant gruppen som består av flurbiprofen, suprofen, bromfenac, diklofenac, indometacin, ketorolac, salter derav, og kombinasjoner derav.

I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er at antiinflammatorisk middel et PPAR-bindende molekyl. I en utførelse, et slikt PPAR-bindende molekyl er et PPAR α -, PPAR δ - eller PPAR γ -bindende molekyl. I en annen utførelse, et slikt PPAR-bindende molekyl er en PPAR α -, PPAR δ - eller PPAR γ -agonist. En slik PPAR-ligand binder til og aktiverer PPAR til å modulere uttrykkningen av gener som inneholder det egnete peroksisomproliferatorresponsselement i sin promotorregion.

PPAR γ -agonister kan inhibere produksjon av TNF- α og andre inflammatoriske cytokiner av humane makrofager (C-Y. Jiang et al., Nature, Vol. 391, 82-86 (1998)) and T-lymfocytter (A.E. Giorgini et al., Horm. Metab. Res. Vol. 31, 1-4 (1999)). I det siste har den naturlige PPAR γ -agonist 15-deoksy- Δ -12,14-prostaglandin J2 (eller "15-deoksy- Δ -12,14-PG J2"), blitt vist å inhibere neovaskularisering og

- angiogenese (X. Xin et al., J. Biol. Chem. Vol. 274:9116-9121 (1999)) i rotte cornea. Spiegelman et al., i U.S. Patent 6,242,196, beskriver fremgangsmåter for å inhibere PPAR γ -proliferasjon av PPAR γ -responsive hyperproliferative celler ved anvendelse av PPAR γ -agonister; et antall syntetiske PPAR γ -agonister er beskrevet av Spiegelman et al., og likeledes fremgangsmåter for å diagnostisere PPAR γ -responsive hyperproliferative celler. Alle dokumenter referert til deri er inkorporert med referanse.
- 5 PPARer er differensiert uttrykt i sykdommer versus normale celler. PPAR γ -er uttrykt i forskjellige grader i de forskjellige vev i øyet, så som noen lag av retina og kornea, koriokapillaris, uveal trakt, konjunktival epidermis, og intraokulare muskler (se, for eksempel U.S. Patent 6,316,465).
- 10 I et annet aspekt, en PPAR γ -agonist anvendt i en sammensetning eller i en fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse er et tiazolidinedion, et derivat derav, eller et analog derav. Ikke begrensede eksempler av tiazolidinedion-baserte PPAR γ -agonister inkluderer pioglitazon, troglitazon, ciglitazon, englitazon, rosiglitazon, og kjemiske derivater derav. Andre PPAR γ -agonister inkluderer klofibrat (etyl 2-(4-klorfenoksy)-2-metylpropionat), klofibrisk syre (2-(4-klorfenoksy)-2-metylpropanoisk
- 15 syre), GW 1929 (N-(2-benzoylfenyl)-O-{2-(metyl-2-pyridinylamino)etyl} -L-tyrosin), GW 7647 (2-{{4-{2-{{(sykloheksylamino) karbonyl}(4-sykloheksylbutyl)amino)etyl}fenyl}tio}-2-metylpropanoisk syre), og WY 14643 ({{4-klor-6-{{(2,3-dimetylphenyl)amino}-2-pyrimidinyl}tio} eddiksyre). GW 1929, GW 7647, og WY 14643 er kommersielt tilgjengelig, for eksempel fra Koma Biotechnology, Inc. (Seoul, Korea). I en utførelse er PPAR γ -agonisten 15-deoksy- Δ -12, 14-PG J2.
- 20 Ikke begrensede eksempler på PPAR- α -agonister inkluderer fibratene, så som fenofibrat og gemfibrozil. Et ikke begrensede eksempel på en PPAR- δ -agonist er GW501516 (tilgjengelig fra Axxora LLC, San Diego, California eller EMD Biosciences, Inc., San Diego, California).
- 25 Konsentrasjonen av en av de foregående ytterligere aktive midler i en slik oftalmisk sammensetning kan være i området fra ca. 0,0001 til ca. 1000 mg/ml (eller, alternativt, fra ca. 0,001 til ca. 500 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 300 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 250 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,001 til ca. 50 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 300 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 250 mg/ml, eller fra ca. 0,01 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,1 til ca. 100 mg/ml, eller fra ca. 0,1 til
- 30 ca. 50 mg/ml).
- I et ytterligere aspekt, fremgangsmåter for å fremstille en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter å kombinere: (a) minst en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (b) en farmasøytisk akseptabel bærer; i en utførelse, en slik bærer kan være en steril saltløsning eller
- 35 en fysiologisk akseptabel buffer. I en annen utførelse, en slik bærer omfatter et hydrofobisk medium,

så som en farmasøytisk akseptabel olje. I en ytterligere utførelse, en slik bærer omfatter en emulsjon av et hydrofobisk materiale og vann.

5 Fysiologisk akseptable buffere inkluderer, men er ikke begrenset til, en fosfatbuffer eller en Tris-HCl-buffer (omfattende tris(hydroksymetyl)aminometan og HCl). For eksempel, en Tris-HCl-buffer som har pH 7,4 omfatter 3 g/l tris(hydroksymetyl)aminometan og 0,76 g/l HCl. I et ytterligere aspekt er bufferen 10X fosfatbuffersaltløsning ("PBS") eller 5X PBS-løsning.

10 Andre buffere kan også finnes egnete eller ønskelige under noen forhold, så som buffere basert på HEPES (N-{2-hydroksyetyl}peperazin-N'-{2-etansulfonisk syre}) som har pK_a på 7,5 ved 25 °C og pH i området av ca. 6,8-8,2; BES (N,N-bis{2-hydroksyetyl}2-aminoetansulfonisk syre) som har pK_a på 7,1 ved 25 °C og pH i området av ca. 6,4-7,8; MOPS (3-{N-morfolino}propansulfonisk syre) som har pK_a på 7,2 ved 25 °C og pH i området av ca. 6,5-7,9; TES (N-tris{hydroksymetyl}-metyl-2-aminoetansulfonisk syre) som har pK_a på 7,4 ved 25 °C og pH i området av ca. 6,8-8,2; MOBS (4-{N-morfolino}butansulfonisk syre) som har pK_a på 7,6 ved 25 °C og pH i området av ca. 6,9-8,3; DIPSO (3-(N,N-bis {2-hydroksyetyl}amino)-2-hydroksypropan)) som har pK_a på 7,52 ved 25 °C og pH i området av ca. 7-8,2; TAPSO (2-hydroksy-3 {tris(hydroksymetyl)metylamino}-1-propansulfonisk syre)) som har pK_a på 7,61 ved 25 °C og pH i området av 7-8,2; TAPS ({(2-hydroksy-1,1-bis-(hydroksymetyl)etyl)amino}-1-propansulfonisk syre)) som har pK_a på 8,4 ved 25 °C og pH i området av ca. 7,7-9,1; TABS (N-tris(hydroksymetyl)metyl-4-aminobutansulfonisk syre) som har pK_a på 8,9 ved 25 °C og pH i området av ca. 8,2-9,6; AMPSO (N-(1,1-dimetyl-2-hydroksyetyl)-3-amino-2-hydroksypropansulfonisk syre)) som har pK_a på 9,0 ved 25 °C og pH i området av ca. 8,3-9,7; CHES (2-sykloheksylamino)etansulfonisk syre) som har pK_a på 9,5 ved 25 °C og pH i området av ca. 8,6-10,0; CAPSO (3-(sykloheksylamino)-2-hydroksy-1-propansulfonisk syre) som har pK_a på 9,6 ved 25 °C og pH i området av ca. 8,9-10,3; eller CAPS (3-(sykloheksylamino)-1-propansulfonisk syre) som har pK_a på 10,4 ved 25 °C og pH i området av ca. 9,7-11,1.

I visse utførelser, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse formuleres i en buffer som har en sur pH, så som fra ca. 4 til ca. 6,8, eller alternativt, fra ca. 5 til ca. 6,8. I slike utførelser vil buffer-30 kapasiteten av sammensetningen hensiktsmessig muliggjøre at sammensetningen kommer hurtig til en fysiologisk pH etter at den administreres inn i pasienten.

Det skal forstås at proporsjoner av de forskjellige komponenter og blandinger i de påfølgende eksempler kan justeres for de egnete forhold.

EKSEMPEL 1

To blandinger I og II fremstilles separat ved å blande ingrediensene angitt i tabell 1. Fem deler (basert på vekt) av blanding I blandes med tyve deler (basert på vekt) av blanding II i 15 minutter eller mer. pH av den kombinerte blanding justeres til 6,2-6,4 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-

5 løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

Tabell 1

Ingrediens	Mengde
Blanding I	
ciprofloksacin HCl	0,2g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Renset vann	99,55 g
Blanding II	
Propylenglykol	5 g
EDTA	0,1 mg
Forbindelse av formel IV	50 g

EKSEMPEL 2:

To blandinger I og II fremstilles separat ved å blande ingrediensene angitt i tabell 2. Fem deler (basert på vekt) av blanding I blandes med tyve deler (basert på vekt) av blanding II i 15 minutter eller mer. pH av den kombinerte blanding justeres til 6,2-6,4 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-

10 løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

Tabell 2

Ingrediens	Mengde
Blanding I	
moksifloksacin	0,2g
diklofenac	0,3g
Carbopol 934P NF	0,25 g
renset vann	99,25 g
Blanding II	
Propylenglykol	5 g
EDTA	0,1 mg
Forbindelse av formel IV	50 g

EKSEMPEL 3:

- 5 To blandinger I og II fremstilles separat ved å blande ingrediensene angitt i tabell 3. Fem deler (basert på vekt) av blanding I blandes med tyve deler (basert på vekt) av blanding II i 15 minutter eller mere. pH av den kombinerte blanding justeres til 6,2-6,4 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

Tabell 3

Ingrediens	Mengde
Blanding I	
gatifloksacin	0,2g
ciglitazon	0,2g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Renset vann	99,35 g
Blanding II	
Propylenglykol	3 g
Triacetin	7 g
Forbindelse av formel II	50 g
EDTA	0,1 mg

10

EKSEMPEL 4:

- To blandinger I og II fremstilles separat ved å blande ingrediensene angitt i tabell 4. Fem deler (basert på vekt) av blanding I blandes med tyve deler (basert på vekt) av blanding II i 15 minutter eller mere. pH av den kombinerte blanding justeres til 6,2-7,5 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

15

Tabell 4

Ingrediens	Mengde
Blanding I	
tobramycin sulfat	0,3g
gemfibrozil	0,3g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Olivenolje	99,15 g

Blanding II	
Propylen glykol	7 g
Glyserin	3 g
Forbindelse av formel III	50 g
syklosporin A	5 g
HAP (30 %)	0,5 mg
Aleksidin 2HCl	1-2 ppm
Bemerk: "HAP" angir hydroksyalkylfosfonater, så som de som er kjent under varemerkenavnet Dequest®.	

EKSEMPEL 5:

Ingrediensene angitt i tabell 5 blandes sammen i minst 15 minutter. pH av blandingen justeres til 6,2-7,5 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

5

Tabell 5

Ingrediens	Mengde (vekt %)
Povidon	1
HAP (30 %)	0,05
Glyserin	3
Propylenglykol	3
Forbindelse av formel IV	0,5
Trifluridin	0,1
Tyloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Renset vann	q.s. til 100
Bemerk: "BAK" angir benzalkoniumklorid.	

EKSEMPEL 6:

Ingrediensene angitt i tabell 6 blandes sammen i minst 15 minutter. pH av blandingen justeres til 7-7,5 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

10

Tabell 6

Ingrediens	Mengde (vekt %)
Povidon	1,5
HAP (30 %)	0,05
Glyserin	3
Propylenglykol	3
Forbindelse av formel IV	0,75
Foscavir	0,1
Tyloksapol	0,25
Aleksidin 2HCl	1-2 ppm
Renset vann	q.s. til 100

EKSEMPEL 7:

- 5 Ingrediensene angitt i tabell 7 blandes sammen i minst 15 minutter. pH av blandingen justeres til 6,5-7,8 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

Tabell 7

Ingrediens	Mengde (vekt %)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glyserin	3
Propylen glykol	3
Forbindelse av formel IV	0,75
Amfotericin B	0,1
Ketorolac	0,3
Tyloksapol (en surfaktant)	0,25
Aleksidin 2HCl	1-2 ppm
Renset vann	q.s. til 100

EKSEMPEL 8:

- 10 Ingrediensene angitt i tabell 8 blandes sammen i minst 15 minutter. pH av blandingen justeres til 6,2-7,4 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

Tabell 8

Ingrediens	Mengde (vekt %)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glyserin	3
Propylen glykol	3
Forbindelse av formel IV	0,75
Miconazol	0,2
15-deoksy- Δ -12,14-prostaglandin J2	0,3
Tyloksapol (en surfaktant)	0,25
Aleksidin 2HCl	1-2 ppm
Renset vann	q.s. til 100

EKSEMPEL 9:

- Ingrediensene angitt i tabell 9 blandes sammen i minst 15 minutter. pH av blandingen justeres til 6,2-6,8 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

Tabell 9

Ingrediens	Mengde (vekt %)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glyserin	3
Propylen glykol	3
Forbindelse av formel IV	0,75
Bacitracin zink	0,2
Flurbiprofen	0,2
Levofloksacin	0,3
Tyloksapol (en surfaktant)	0,25
Aleksidin 2HCl	1-2 ppm
Renset vann	q.s. til 100

EKSEMPEL 10:

Ingrediensene angitt i tabell 10 blandes sammen i minst 15 minutter. pH i blandingen justeres til 6,2-6,8 ved anvendelse av 1 N NaOH- eller 1 N HCl-løsning for å gi en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

5

Tabell 10

Ingrediens	Mengde (vekt %)
CMC (MV)	0,5
HAP (30 %)	0,05
Glyserin	3
Propylenglykol	3
Forbindelse av formel IV	0,75
Moksifloksacin	0,2
15-deoksy- Δ -12,14-prostaglandin J2	0,3
klotrimazol	0,2
Tyloksapol (en surfaktant)	0,25
Aleksidin 2HCl	1-2 ppm
Renset vann	q.s. til 100

EKSEMPEL 11:

Ingrediensene angitt i tabell 11 ble blandet sammen i minst 15 minutter. pH av blandingen justeres til 6,2-7 ved anvendelse av 1 N NaOH eller 1 N HCl-løsning for gi en sammensetning ifølge oppfinnelsen.

10

Tabell 11

Ingrediens	Mengde
Ketorolac	0,4 g
Forbindelse med formel IV	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Propylen glykol	5 g
EDTA	0,5 mg
Renset vann	98,65 g

I et annet aspekt av foreliggende beskrivelse, inkorporeres en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et materiale valgt blant gruppen som består av: (i) anti-

infeksiøse midler, (ii) antiinflammatoriske midler annet enn nevnte DIGRA, prodrug derav, og farmasøytisk akseptable salter derav, og (iii) kombinasjoner derav, inn i en formulering for topikal administrering eller periokular injeksjon til en porsjon av det fremre segment. En injiserbar formulering kan hensiktsmessig omfatte en bærer som tilveiebringer en forlenget frigivelse av de aktive ingredienser, så som for en periode på lenger enn ca. 1 uke (eller lengre enn ca. 1, 2, 3, 4, 5, eller 6 måneder). I visse utførelser, omfatter formuleringen for forlenget frigivelse hensiktsmessig en bærer som er uløselig eller kun svakt løselig i miljøet til det fremre segment. En slik bærer kan være oljebasert væske, emulsjon, gel eller semifaststoff. Ikke begrensende eksempler på oljebaserte væsker inkluderer lakserolje, peanøttolje, olivenolje, kokosnøttolje, sesamolje, bomullsfrøolje, maisolje, solsikkeolje, fiskeleverolje, arakisolje og væskeformig parafin.

En forbindelse eller sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan injiseres med en «fine-gauge»-nål, så som 25-35 gauge. Typisk, en mengde fra ca. 25 ml til ca. 100 ml av en sammensetning omfattende en DIGRA, en prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres inn i en pasient. En konsentrasjon av en slik DIGRA, prodrug derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav velges fra områdene beskrevet ovenfor.

I et ytterligere aspekt av foreliggende beskrivelse, en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav inkorporeres inn i en oftalmisk anordning som omfatter et bionedbrytbart materiale, og anordningen implanteres inn i vevet av det fremre segment i et individ for å tilveiebringe en langtidsvirkende (for eksempel lenger enn ca 1 uke, eller lenger enn ca 1, 2, 3, 4, 5, eller 6 måneder) behandling eller kontroll av en inflammatorisk sykdom, tilstand eller forstyrrelse i et fremre segment. En slik anordning kan implanteres av en fagkyndig lege inn i individets okular eller periokulare vev.

I et ytterligere aspekt av foreliggende beskrivelse, en fremgangsmåte for behandling eller kontrollering av en inflammatorisk sykdom, tilstand eller forstyrrelse i et fremre segment omfatter:

(a) tilveiebringe en sammensetning som omfatter en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(b) administrere til et individ en mengde av sammensetningen ved en frekvens tilstrekkelig til å behandle eller kontrollere nevnte fremre segments sykdom, tilstand eller forstyrrelse i et individ.

En fremgangsmåte for å behandle eller kontrollere en postoperativ inflammasjon av det fremre segment omfatter:

(a) tilveiebringe en sammensetning omfattende en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(b) administrere til et individ en mengde av sammensetningen ved en frekvens som er tilstrekkelig til å behandle eller kontrollere nevnte postoperative inflammasjon.

5

I ytterligere aspekt av foreliggende beskrivelse, en fremgangsmåte for å behandle eller kontrollere et fremre segment inflammatorisk sykdom, tilstand eller forstyrrelse omfatter:

(a) tilveiebringe en sammensetning omfattende: (i) en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (ii) et antiinflammatorisk middel annet enn nevnte DIGRA, prodrug derav,

10 og farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(b) administrere til et individ en mengde av sammensetningen ved en frekvens tilstrekkelig til å behandle eller kontrollere en fremre segment sykdom, tilstand eller forstyrrelse i et individ.

I et ytterligere aspekt av foreliggende beskrivelse, en fremgangsmåte for behandling eller

15 kontrollering av en postoperativ inflammasjon av det fremre segment omfatter;

(a) tilveiebringe en sammensetning omfattende: (i) en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og (ii) et antiinflammatorisk middel annet enn nevnte DIGRA, prodrug derav og farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

20 (b) administrere til et individ en mengde av sammensetningen ved en frekvens tilstrekkelig til å behandle eller kontrollere nevnte postoperative inflammasjon.

I ytterligere aspekt av foreliggende beskrivelse, en fremgangsmåte for behandling eller kontrollering av et fremre segment inflammatorisk sykdom, tilstand eller forstyrrelse omfatter:

25 (a) tilveiebringe en sammensetning omfattende (i) en DIGRA, et prodrug derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; (ii) et antiinflammatorisk middel annet enn nevnte DIGRA, prodrug derav og farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (iii) et antiinfeksiøst middel;

(b) administrere til et individ en mengde av sammensetningen med en frekvens tilstrekkelig til å behandle eller kontrollere en fremre segment sykdom, tilstand eller forstyrrelse i et individ.

30 I et ytterligere aspekt av foreliggende beskrivelse, en fremgangsmåte for behandling eller kontrollering av postoperativ inflammasjon ved det fremre segment omfatter:

(a) tilveiebringe en sammensetning omfattende: (i) en DIGRA, et prodrug derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; (ii) et antiinflammatorisk middel annet enn nevnte DIGRA, prodrug derav, og farmasøytisk akseptabelt salt derav; og (iii) et antiinfeksiøst middel; og

(b) administrere til et individ en mengde av sammensetningen ved en frekvens tilstrekkelig til å behandle eller kontrollere nevnte postoperative inflammasjon.

I visse utførelser er nevnte DIGRA valgt blant de som er beskrevet over.

5

I andre utførelser er det antiinflammatoriske middel valgt blant de som er beskrevet over. I noen utførelser er det antiinflammatoriske middel valgt blant gruppen som består av flurbiprofen, suprofen, bromfenac, diklofenac, indometacin, ketorolac, salter derav, og kombinasjoner derav.

10 I en ytterligere utførelse er en slik inflammasjon en langtidsinflammasjon. I en ytterligere utførelse, en slik inflammasjon krever minst to uker for resolusjon, dersom ubehandlet.

I en ytterligere utførelse, en slik inflammatorisk fremre segment sykdom, tilstand eller forstyrrelse er resultatet av en oftalmisk infeksjon som er forårsaket av et virus, bakterie, fungus eller protozoa.

15

I et annet aspekt, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse administreres periokulart eller i det fremre kammer. I et ytterligere aspekt, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse inkorporeres inn i et oftalmisk implanteringsystem eller anordning, og implanteringsystemet eller anordningen implanteres kirurgisk periokulart eller i et vev tilgrensende til den fremre porsjon av øyet i pasienten for forlenget frigivelse av den aktive ingrediens eller ingredienser. Et typisk implanterings-
 20 system eller anordning egnet for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en bionedbrytbar matriks med den aktive ingrediens eller ingredienser impregnert eller dispergert deri. Ikke begrensede eksempler på oftalmiske implanteringsystemer eller anordninger for forlenget frigivelse av en aktiv ingrediens er beskrevet i U.S. Patenter 5,378,475; 5,773,019;
 25 5,902,598; 6,001,386; 6,051,576; og 6,726,918.

I et ytterligere aspekt, en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse administreres en gang per uke, en gang per måned, en gang per år, to ganger per år, fire ganger i året, eller ved en egnet frekvens som bestemmes til å være hensiktsmessig for å behandle eller kontrollere en fremre segment
 30 inflammatorisk sykdom, tilstand eller forstyrrelse.

SAMMENLIGNING AV GLUKOKORTIKOIDER OG DIGRAER

En av de mest hyppige uønskete virkninger av en glukokortikoidterapi er stereoid diabetes. Grunnen til denne uønskede tilstand er stimulering av glukoneogenese i leveren med induksjon av transkripsjon
 35 av hepatiske enzymer involvert i glukoneogenese og metabolisme av frie aminosyrer som produseres

fra degradering av proteiner (katabolsk virkning av glukokortikoider). Et nøkkelenzym i den katabolske metabolisme i leveren er tyrosin aminotransferase ("TAT"). Aktiviteten av dette enzym kan bestemmes fotometrisk fra cellekulturer eller behandlede hepatocytter fra rotte. Således, glukoneogenesen av et glukokortikoid kan sammenlignes til det for et DIGRA ved å måle aktiviteten av dette enzym. For eksempel, i en prosedyre, behandles cellene i 24 timer med testsubstansen (en DIGRA eller glukokortikoid), og deretter måles TAT-aktiviteten. TAT-aktivitetene for det utvalgte DIGRA og glukokortikoid sammenlignes deretter. Andre hepatiske systemer kan anvendes i stedet for TAT, så som fosfoenolpyruvat karboksykinase, glukose-6-fosfatase, eller fruktose-2,6-bifosfatase. Alternativt, nivåene av blodglukose i en dyremodell kan måles direkte og sammenlignes for individuelle individer som behandles med et glukokortikoid for en valgt tilstand og de som behandles med en DIGRA for den samme tilstanden.

Andre uønskede resultater av glukokortikoidterapi er GC-indusert katarakt. Det kataraktogene potensiale av en forbindelse eller sammensetning kan bestemmes ved å kvantifisere effekten av forbindelsen eller sammensetningen på fluks av kaliumionet gjennom en membran av linseceller (så som mammalske linseepitelceller) *in vitro*. En slik ionefluks kan bestemmes for eksempel med elektrofysiologiske teknikker eller ionefluks bildeteknikker (så som med anvendelse av fluoriserende fargestoff). En representativ *in vitro* metode for å bestemme det kataraktogene potensiale av forbindelse eller sammensetning er beskrevet i U.S. Patent søknad publikasjon 2004/0219512,

20

Et ytterligere uønsket resultat av glukokortikoidterapi er hypertensjon. Blodtrykk av tilsvarende matchende individer behandlet med glukokortikoid og DIGRA for en inflammatorisk tilstand kan måles direkte og sammenlignes.

Et ytterligere uønsket resultat av glukokortikoidterapi er øket IOP i et individ. IOP av tilsvarende matchende individer behandlet med glukokortikoid og DIGRA for en tilstand kan måles direkte og sammenlignes.

TESTING: Sammenligning av DIGRA som har formel IV med to kortikosteroider og en NSAID i behandling av fremre segment inflammasjon.

30

1. INTRODUKSJON

Inflammatoriske prosesser er multidimensjonale i opprinnelse, og er karakterisert med komplekse cellulære og molekylære hendelser som involverer et antall komponenter hvor ikke alle har blitt

35

identifisert ennå. Prostaglandiner er blant disse mediatorer og spiller en viktig rolle i visse former av okular inflammasjon. Parasentese av det fremre kammer i et øye til en kanin induserer inflammatorisk reaksjon på grunn av ødeleggelse av blod-vann-barrieren ("BAB"), som medieres, i det minste delvis, av prostaglandin E₂ [Referanse 1-3 nedenfor]. Intraokular eller topikal administrering av PGE₂ ødelegger BAB. [Referanse 4, nedenfor] Behandlingsprogrammet tilpasset for dette studiet var tilsvarende som for kliniske NSAIDer (Ocufen) behandlingsprogram anvendt av kirurger for pasienter før kataraktkirurgi. Vi undersøkte en dissosiert glukokortikoidreseptoragonist ("BOL-303242-X", forbindelse som har formel IV over) ved forskjellige doseringer på kanin parasentese modell som evaluerer vandige biomarkørnivåer, og iris-ciliar kropp MPO-aktivitet i sammenligning med vehikkel, deksametason, loteprednol og flurbiprofen.

2. METODER

2.1 Medikamenter og materialer

2.1.1. Testartikler

BOL-303242-X (0,1 %, 0,5 % og 1 % topikale formuleringer), serie 2676-MLC-107, Bausch & Lomb Incorporated ("B&L") Rochester, USA. Vehikkel (10 % PEG 3350; 1 % Tween 80; fosfatbuffer pH 7,00), serie 2676-MLC-107, B&L Rochester, USA. Visumetazone® (0,1 % Deksametason topikal formulering), serie T253, Visufarma, Rome, Italy. Lotemax® (0,5 % Loteprednol topikal formulering), serie 078061, B&L IOM, Macherio, Italy. Ocufen® (0,03 % Flurbiprofen topikal formulering), serie E45324, Allergan, Westport, Ireland.

2.2 Dyr

Arter: Kanin

Rase: New Zealand

Kilde: Morini (Reggio Emilia, Italia)

Kjønn: Hannkjønn

Alder ved eksperimentstart: 10 uker.

Vektområder ved eksperiment start: 2,0-2,4 kg

Antall dyr: 28

Identifisering: Øre merket med en alfanumerisk kode (det vil si A1 betyr testartikkel A og dyr 1).

Berettigelse: Kanin er en standard ikke-gnager art som anvendes i farmakodynamiske studier. Antallet dyr som anvendes i dette forsøk er vurdert av forskere som er involvert, og er minimumsantallet som er nødvendig for å hensiktsmessig utføre denne type forsøk og er i samsvar med verdensomspennende regulatoriske retningslinjer.

5

Akklimatisering/karantene: Etter ankomst undersøkte et medlem av veterinærmannskapet dyrene for deres generelle helse. Syv dager går mellom mottak av dyrene og start av eksperimentet for å akklimatisere dyrene til laboratoriemiljø og observere dem for utvikling av infeksjonssykdom.

- 10 Dyrehold: Alle dyrene ble huset i et rent og desinfisert rom, med en konstant temperatur (22 ± 1 °C), fuktighet (relativ, 30 %) og under en konstant lys-mørke syklus (lys på mellom 8.00 og 20.00). Kommersiell ernæring og springvann var tilgjengelig *ad libitum*. Deres kroppsvekt ble målt like før eksperimentet (Tabell T-1). Alle dyrene hadde en kroppsvekt på innsiden av den sentrale del av kroppsvektfordelingskurven (10 %). Fire kaniner ble erstattet med dyr av tilsvarende alder og vekt fra
- 15 samme leverandør på grunn av at tre av dem viste tegn på okular inflammasjon og en var død ved ankomst.

- Tilveiebringelse av dyrevelferd: Alle eksperimenter ble utført i samsvar med ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) retningslinjer på anvendelse av dyr i forsøk. Ingen alternative
- 20 testsystemer eksisterer som har blitt adekvat validert for å utføre erstatning for anvendelse av levende dyr i dette forsøk. Anstrengelse har blitt utført for å oppnå maksimal mengde informasjon og samtidig redusere antall dyr til et minimum som er nødvendig for dette forsøk. Så langt vi vet er dette forsøk ikke unødvendig eller dupliserende. Forsøksprotokollen ble gjennomgått og godkjent av Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) ved universitetet av Catania og er i samsvar med
- 25 akseptable standarder for dyrevelferdsbehandling.

2.3 Eksperimentelle forberedelser.

2.3.1 Forsøksdesign og randomisering.

30

Åtteogtyve kaniner ble vilkårlig alokert til 7 grupper (4 dyr/hver) som vises i tabellen nedenfor.

Tabell 8

Gruppe	Antall kaniner	Behandling		Observasjoner og målinger	Terminering og analyser
I	4	CTR	50 µl dråper ved 180, 120, 90 og 30 min før første parasentese, og ved 15, 30, 90 min etter første parasentese.	Kliniske observasjoner og pupille diameter ved 180 og 5 min før den første parasentese og ved 5 min før den andre parasentese. Parasentese ved 0 og 2 timer.	Terminering umiddelbart etter den andre parasentese Kammervann samlet for PGE ₂ , protein, leukocytter og LTB ₄ målinger. Iris-ciliar element samlet for MPO-aktivitetsmåling.
II	4	1 % BOL			
III	4	0,5 % BOL			
IV	4	0,1 % BOL			
V	4	0,5 % LE			
VI	4	0,1 % Deks			
VII	4	0,03 % F			

CTR=vehikkel; BOL=BOL-303242-X; LE=loteprednol etabonat; Deks=deksametason; F=flurbiprofen

For hver testartikkel ble det vilkårlig tilordnet en bokstav fra A til G

- 5 A = vehikkel (10 % PEG3350/1 % Tween 80/PB pH 7,00)
 B = Ocufen (Flurbiprofen 0,03 %)
 C = Visumetazon (Deksametason 0,1 %)
 D = Lotemaks (Loteprednol etabonat 0,5 %)
 E = BOL-303242-X 0,1 % (1 mg/g)
 10 F = BOL-303242-X 0,5 % (5 mg/g)
 G = BOL-303242-X 1 % (10 mg/g)

2.3.2 Fremstilling av reagens for MPO-analyse

- 15 2.3.2.1 Fosfatbuffer (50mM; pH=6)

3,9 g NaH₂PO₄ 2H₂O ble oppløst i en volumetrisk flaske til 500 ml med vann. pH ble justert til pH = 6 med 3N NaOH.

2.3.2.2

Heksa-decyl-trimetyl-ammonium bromid (0,5 %)

0,5 g hekso-decyl-trimetyl-ammonium bromid ble oppløst i 100 ml fosfat buffer.

5

2.3.2.3 o-dianisidin 2HCl (0,0167 %) / H₂O₂ (0,0005 %) løsning

Løsningen ble ferskt fremstilt. Ti mikroliter H₂O₂ (30 vekt%) ble fortynnet til 1 ml med vann (løsning A). 7,5mg o-dianisidin 2HCl ble oppløst i 45 ml fosfatbuffer og 75 ml løsning A ble tilsatt.

10

2.4 Eksperiment protokoller

2.4.1 Behandling av dyr, og innsamling av prøver.

15 Hver kanin ble plassert i en begrenset anordning og merket med alfanumerisk kode. Formuleringene ble innstilt (50 ml) til den konjunktivale sekk i begge øyer 180, 120, 90 og 30 min før første parasentese; deretter 15, 30, 90 min etter første parasentese. For å utføre den første parasentese ble dyrene anestisert med intravenøs injeksjon av 5 mg/kg Zoletil® (Virbac; 2.5 mg/kg tiletamin HCl og 2,5 mg/kg zolazepam HCl) og en dråpe lokalt anestetisk middel (Novesina®, Novartis) ble

20 administrert til øyet. Fremre kammer parasentese ble utført med en 26 G nål koplet til en tuberkulin-sprøyte; nålen ble introdusert inn i fremre kammer gjennom hornhinne, og man var forsiktig for og ikke skade vevet. To timer etter den første parasentese ble dyrene ofret med 0,4 ml Tanax® (Intervet International B.V.) og den andre parasentese ble utført. Ca 100 ml kammervann ble fjernet ved den andre parasentese. Kammervannet ble umiddelbart splittet i fire alikvoter og lagret ved -80 °C inntil

25 analyser. Deretter ble begge øynene enukluert og iris cilar elementet ble forsiktig skjært ut, plassert i polypropylen rør, og lagret ved -80 °C inntil analyser.

2.4.2 Måling av pupillediameter.

30 Pupillediameter på begge øyne ble målt med Castroviejo caliper 180 min og 5 min før første parasentese og 5 min før andre parasentese.

2.4.3 Klinisk evaluering.

Klinisk evaluering av begge øyne ble utført med en spaltelampe (4179-T; Sbisà, Italy) ved 180 min og 5 min før første parasentese og 5 min før andre parasentese. Klinisk score ble tilordnet i samsvar med

5 følgende skjema:

0 = normal

1 = diskret dilatering av iris og konjungtivale kar

2 = moderat dilatering av iris og konjungtivale kar

3 = intens iridal hypermi med oppløsning i fremre kammer

10 4 = intens iridal hypermi med oppløsning i fremre kammer og nærvær av fibrinøse eksudater.

2.4.4 Prostaglandin E₂ (PGE₂) måling.

For kvantitativ bestemmelse av PGE₂ i kammervann ble det anvendt PGE₂ Immunoassay kitt (R&D Systems; Cat. No. KGE004; Lot. No. 240010). Elleve mikroliter eller 16 ml kammervann ble

15 fortynnet til 110 ml eller 160 ml med kalibrator fortynningsløsning tilveiebrakt med kittet. 100 ml av prøver og standard ble applisert på en 96-brønns plate og registrert i et plate-layout. Prøvene ble behandlet etter analyseprosedyren beskrevet i kittet. En mikroplateleser (GDV, Italy; modell DV 990 B/V6) innstilt ved 450 nm (bølgelengdekorreksjon ved 540 nm) ble anvendt for å utføre kalibrering og analysering av prøvene.

20

2.4.5 Protein måling.

For bestemmelse av proteinkonsentrasjon i kammervann ble det anvendt protein kvantifiserings kitt (Fluka; Cat.No. 77371; Lot.No. 1303129). Fem mikroliter kammervann ble fortynnet til 100 ml med vann. 20 ml prøver og standard ble applisert på en 96-brønns plate og registrert i et plate layout.

25 Prøvene ble behandlet ved å følge analyseprosedyren beskrevet i kittet. En mikroplateleser (GDV, Italy; modell DV 990 B/V6) innstilt ved 670 nm ble anvendt for å utføre kalibrering og analysering av prøvene.

2.4.6 Leukocyt (PMN) måling.

30 For bestemmelse av antall leukocytter ble det anvendt et haemocytometer (Improved Neubauer Chamber; Bright-line, Hausser Scientific) og et Polyvar 2 mikroskop (Reichert-Jung).

2.4.7 Leukotrien B₄ (LTB₄) måling.

For kvantitativ bestemmelse av LTB₄-konsentrasjon i kammervann ble det anvendt LTB₄

35 Immunoanalyse kitt (R&D Systems; Cat.No. KGE006; Lot.No. 243623). 11 ml kammervann ble

fortynnet til 110 ml med kalibrator fortynningsløsningen tilveiebrakt med kittet. 100 ml prøver og standard ble applisert inn på en 96-brønns plate og registrert i et plate layout. Prøvene ble behandlet ved å følge analyseprosedyren beskrevet i kittet. En mikroplate leser (GDV, Italy; modell DV 990 B/V6) innstilt ved 450 nm (bølgelengde korreksjon ved 540 nm) ble anvendt for å utføre kalibrering og analysering av prøvene.

2.4.8 Myeloperoksidase (MPO) måling

Aktiviteten av MPO ble målt som tidligere beskrevet av Williams et al.[5] Iris ciliar legemer ble forsiktig tørket, veiet og neddykket i 1 ml heksa-decyl-trimetyl-ammoniumbromidløsning. Deretter ble prøvene sonikert i 10 sekunder på is med en ultralyd homogeniserer (HD 2070, Bandelin electronic), frysetørket tre ganger, sonikert i 10 sek og sentrifugert ved 14,000 g i 10 min for å redusere cellulært debris. En alikvot av supernatant (40 – 200 µl) ble fortynnet til 3 ml med *o*-dianisidin 2HCl / H₂O₂-løsning. Forandring i absorbans ved 460 nm ble kontinuerlig målt i 5 min med et spektrofotometer (UV/Vis Spectrometer Lambda EZ 201; Perkin Elmer). Stigningen av linjen (Δ/min) ble bestemt for hver prøve og anvendt for å beregne antallet enheter MPO i vevet som følger:

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

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

20

Verdier ble uttrykt som enheter av MPO/g vev.

2.5 Data Analyser

Pupille diameter, PGE₂, protein, PMN og MPO ble uttrykt som gjennomsnitt ± SEM. Statistisk analyse ble utført ved anvendelse av one way ANOVA etterfulgt av Newman-Keuls post hoc test. Klinisk score ble uttrykt som % av øynene og statistisk analyse ble utført ved anvendelse av Kruskal-Wallis etterfulgt av en Dunn post hoc test. P < 0,05 ble vurdert statistisk signifikant i begge tilfeller. Prism 4 programvare (GraphPad Software, Inc.) ble anvendt for analyser og grafer.

30 3. RESULTATER

3.1 Måling av pupille diameter.

Rådata er angitt i tabeller T-2 og T-3. Ingen statistisk signifikant ble funnet mellom CRT og alle målingene.

3.2 Klinisk evaluering.

Rådata er angitt i tabeller T-4 og T-5. Kun 0,5 % LE-gruppen viste en signifikant forskjell i forhold til CTR ($p < 0,05$).

5 3.3 Prostaglandin E2 (PGE2) måling.

Rådata er vist i tabeller T-6 og T-7. Behandlinger 0,03 % F, 0,5 % LE, 0,1 % BOL, og 0,5 % BOL var statistisk signifikant versus CTR ($p < 0,05$).

3.4 Protein måling.

10 Rådata er angitt i tabeller T-8 og T-9. Det har blitt funnet en statistisk signifikans for behandlinger 0,03 % F og 1 % BOL vs CTR med $p < 0,001$, og 0,5 % BOL vs CTR med $p < 0,05$.

3.5 Leukocytter (PMN) måling.

15 Rådata er angitt i tabeller T-10 og T-11. Alle behandlinger var statistisk signifikant vs CTR ($p < 0,001$).

3.6 Leukotrien B₄ (LTB₄) måling.

Alle prøver var under grensen for kvantifisering (ca 0,2 ng/ml) av analysen.

20 3.7 Myeloperoksidase (MPO) måling.

Rådata er angitt i tabeller T-12 og T-13. Det har blitt funnet en statistisk signifikans for alle behandlinger vs CTR med $p < 0,01$ for 0,03 % F, og $p < 0,001$ for 0,1 % Deks, 0,5 % LE, 0,1 % BOL, 0,5 % BOL og 1 % BOL4.

25 DISKUSJON

De preliminare konklusjoner fra dataene generert er:

- BOL-303242-X er aktiv i denne modell.
- Der var ikke en stor forskjell mellom disse konsentrasjoner av BOL-303242-X og NSAID og steroidpositive kontroller.

30

Der var ikke en uttalt dose-respons for BOL-303242-X, og kanskje er dette på grunn av at vi er ved enten maksimal effektivitet eller maksimal medikamenteksponering ved disse doseringer. Imidlertid, resultatene viser at BOL-303242-X er likeså effektiv antiinflammatorisk medikament som noen av de vanlig aksepterte steroider eller NSAID. Noen andre svært preliminare data (ikke vist) antyder at

35 BOL-303242-X ikke har noen av bieffektene til kortikosteroider. .

5. REFERANSER

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

15

Tabell T-1: Kroppsvekt av kanin målt like før eksperimentet.

Kanin ID	Kjønn	Kroppsvekt (g)
A1	M	2090
A2	M	2140
A3	M	2100
A4	M	2320
B1	M	2270
B2	M	2190
B3	M	2340
B4	M	2300
C1	M	2160
C2	M	2160
C3	M	2280
C4	M	2400
D1	M	2220
D2	M	2200
D3	M	2180
D4	M	2260
E1	M	2170
E2	M	2330
E3	M	2350
E4	M	2300
F1	M	2190

F2	M	2240
F3	M	2120
F4	M	2200
G1	M	2410
G2	M	2270
G3	M	2310
G4	M	2130
Gjennomsnitt \pm S.D.		2236,8 \pm 89,2

Tabell T-2 Rådata av pupillediameter ved -180 min (basal), -5 min (5 min før første parasentese) og ved +115 min (5 min før andre parasentese), og beregnet forskjell mellom verdien ved +115 min og verdien ved -180 min.

5

Behandling	Kanin ID	Øye	Diameter (mm)			
			T1: -180 min	T2: -5 min	T3: +115 min	$\Delta(T3 - T1)$
CTR	A1	DX	6,0	5,5	4,0	-2,0
		SX	5,5	5,5	4,0	-1,5
	A2	DX	6,0	6,5	4,5	-1,5
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
	A3	DX	6,5	6,5	5,0	-1,5
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	A4	DX	6,0	6,5	5,0	-1,0
		SX	6,0	6,5	5,0	-1,0
0,03 % F	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
0,1 % Deks	C1	DX	6,0	5,5	5,5	-0,5
		SX	7,0	6,5	5,5	-1,5
	C2	DX	5,5	6,5	6,0	0,5
		SX	5,5	6,0	5,5	0,0
	C3	DX	6,5	6,0	4,5	-2,0
		SX	6,5	6,5	5,0	-1,5
	C4	DX	6,5	7,0	6,0	-0,5
		SX	7,0	7,5	6,5	-0,5

0,5 % LE	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
0,1 % BOL	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
0,5 % BOL	F1	DX	8,0	8,0	6,5	-1,5
		SX	8,0	8,0	6,5	-1,5
	F2	DX	7,0	7,0	6,5	-0,5
		SX	7,0	7,0	6,0	-1,0
	F3	DX	7,5	7,5	7,0	-0,5
		SX	8,0	8,0	7,0	-1,0
	F4	DX	7,0	7,0	6,0	-1,0
		SX	7,5	7,0	6,5	-1,0
1 % BOL	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

Tabell T-3 Forskjell mellom verdien av pupille diameter ved T3 = + 115 min (5 min før andre parasentese) og verdien ved T1=-180 min (basal) (Gjennomsnitt ± SEM).

Behandling	Kanin gruppe ID	Gjennomsnitt (mm) $\Delta(T3 - T1)$	SEM	n
CTR	A	-1.4	0,12	8
0,03 % F	B	-0,9	0,22	8
0,1 % Deks	C	-0,8	0,30	8
0,5 % LE	D	-0,9	0,18	8

0,1 % BOL	E	-1,1	0,16	8
0,5 % BOL	F	-1,0	0,13	8
1 % BOL	G	-0,9	0,15	8

Tabell T-4 Rådata for klinisk score ved -180 min (basal), -5 min (5 min før første parasentese) og ved +115 min (5 min før andre parasentese).

Behandling	Kanin ID	Øye	Klinisk score		
			-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
0,03 % F	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
0,1 % Deks	C1	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	C2	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	C3	DX	0	1	3
		SX	0	1	3
	C4	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
0,5 % LE	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

0,1 % BOL	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
0,5 % BOL	F1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	F2	DX	0	0	1
		SX	0	0	2
	F3	DX	0	0	1
		SX	0	0	1
	F4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
1 % BOL	G1	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G3	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	G4	DX	0	0	2
		SX	0	0	2

Tabell T-5 Klinisk score uttrykt som prosentandel av øyne ved -180 min (basal), -5 min (5 min før første parasentese) og ved +115 min (5 min før andre parasentese).

Behandling	Kanin gruppe ID	N (øyne)	Score (%)				
			0	1	2	3	4
-180 min							
CTR	A	8	100	--	--	--	--
0,03 % F	B	8	100	--	--	--	--
0,1 % Deks	C	8	100	--	--	--	--
0,5 % LE	D	8	100	--	--	--	--
0,1 % BOL	E	8	100	--	--	--	--
0,5 % BOL	F	8	100	--	--	--	--
1 % BOL	G	8	100	--	--	--	--
-5 min							
CTR	A	8	75	25	--	--	--
0,03 % F	B	8	100	--	--	--	--

0,1 % Deks	C	8	75	25	--	--	--
0,5 % LE	D	8	100	--	--	--	--
0,1 % BOL	E	8	100	--	--	--	--
0,5 % BOL	F	8	100	--	--	--	--
1 % BOL	G	8	100	--	--	--	--
+115 min							
CTR	A	8	--	--	25	75	--
0,03 % F	B	8	--	--	100	--	--
0,1 % Deks	C	8	--	75	--	25	--
0,5 % LE	D	8	--	75	25	--	--
0,1 % BOL	E	8	--	--	75	25	--
0,5 % BOL	F	8	--	37,5	62,5	--	--
1 % BOL	G	8	--	--	100	--	--

Tabell T-6 Rådata for PGE₂-nivåer i kammervannprøver opptatt ved andre parasentese.

Behandling	Prøve	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
	2-A3-SX	3,00
	2-A4-DX	1,87
	2-A4-SX	1,88
0,03 % F	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
0,1 % Deks	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
0,5 % LE	2-D1-DX	² N/D
	2-D1-SX	N/D
	2-D2-DX	N/D
	2-D2-SX	0,23
	2-D3-DX	N/D
	2-D3-SX	0,68
	2-D4-DX	N/D
	2-D4-SX	1,10

0,1 % BOL	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
0,5 % BOL	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
1 % BOL	2-G1-DX	0,50
	2-G1-SX	1,87
	2-G2-DX	1,71
	2-G2-SX	4,04
	2-G3-DX	1,11
	2-G3-SX	3,78
	2-G4-DX	N/D
	2-G4-SX	N/D
¹ N/A = ikke tilgjengelig		
² N/D = ikke detekterbart, under grensen for kvantifisering		

Tabell T-7 Nivåer av PGE2 i kammervann prøver opptatt ved andre parasitese
(Gjennomsnitt \pm SEM).

Behandling	Prøvegruppe	Gjennomsnitt (ng/ml)	SEM	n
CTR	A	2,815	0,449	7
0,03 % F	B	1,189	0,209	8
0,1 % Deks	C	2,263	0,232	6
0,5 % LE	D	0,672	0,250	3
0,1 % BOL	E	1,452	0,221	6
0,5 % BOL	F	1,384	0,306	7
1 % BOL	G	2,168	0,586	6

5 Tabell T-8 Rådata for proteinnivåer i kammervannprøver opptatt ved andre parasitese.

Behandling	Prøve	Protein (mg/ml)
CTR	2-A1-DX	50,24
	2-A1-SX	53,51
	2-A2-DX	28,73
	2-A2-SX	¹ N/A
	2-A3-DX	40,09
	2-A3-SX	30,84
	2-A4-DX	41,79
	2-A4-SX	30,35
0,03 % F	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
0,1 % Deks	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
0,5 % LE	2-D1-DX	36,14
	2-D1-SX	39,10

	2-D2-DX	34,69
	2-D2-SX	26,10
	2-D3-DX	26,30
	2-D3-SX	28,16
	2-D4-DX	40,90
	2-D4-SX	39,85

0,1 % BOL	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
0,5 % BOL	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
1 % BOL	2-G1-DX	20,99
	2-G1-SX	21,48
	2-G2-DX	15,11
	2-G2-SX	20,28
	2-G3-DX	20,94
	2-G3-SX	21,89
	2-G4-DX	20,03
	2-G4-SX	30,76
N/A = ikke tilgjengelig		

Tabell T-9 Proteinnivåer i kammervannprøver opptatt ved andre parasentese (Gjennomsnitt ± SEM).

Behandling	Prøve gruppe	Gjennomsnitt (mg/ml)	SEM	n
CTR	A	39,364	3,754	7
0,03 % F	B	20,910	1,648	7
0,1 % Deks	C	33,457	1,001	6
0,5 % LE	D	33,905	2,190	8
0,1 % BOL	E	33,667	2,655	8
0,5 % BOL	F	28,844	2,249	8
1 % BOL	G	21,435	1,529	8

Tabell T-10 Rådata for PMN-antall i kammervannprøver opptatt ved andre parasentese.

Behandling	Prøve	PMN (antall/ μ l)
CTR	2-A1-DX	90
	2-A1-SX	80
	2-A2-DX	70
	2-A2-SX	¹ N/A
	2-A3-DX	70
	2-A3-SX	80
	2-A4-DX	50
	2-A4-SX	40
0,03 % F	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
0,1 % Deks	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
0,5 % LE	2-D1-DX	N/A
	2-D1-SX	N/A
	2-D2-DX	40
	2-D2-SX	20
	2-D3-DX	20
	2-D3-SX	30
	2-D4-DX	40
	2-D4-SX	20
0,1 % BOL	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
0,5 % BOL		
	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
1 % BOL		
	2-G1-DX	30
	2-G1-SX	20
	2-G2-DX	30
	2-G2-SX	40
	2-G3-DX	20
	2-G3-SX	30
	2-G4-DX	40
	2-G4-SX	20
N/A = Ikke tilgjengelig		

Tabell T-11 PMN – antall i kammervannprøver opptatt ved ander parasentese. (Gjennomsnitt ± SEM).

Behandling	Prøve gruppe	Gjennomsnitt (antall/ μ l)	SEM	n
CTR	A	68,571	6,701	7
0,03 % F	B	30,000	5,345	7
0,1 % Deks	C	30,000	5,164	6
0,5 % LE	D	28,333	4,014	6
0,1 % BOL	E	28,333	5,426	6
0,5 % BOL	F	21,250	4,407	8
1 % BOL	G	28,750	2,950	8

5

Tabell T-12 Rådata for MPO-aktivitet i iris-ciliar kroppsprøver opptatt etter andre parasentese.

Behandling	Prøve	Iris-ciliar kropp vekt (mg)	¹ Volum (μ l)	² Δ /min	MPO enhet/g
CTR	A1-DX	41,7	40	0,021	1,11
	A1-SX	42,3	40	0,024	1,26
	A2-DX	46,6	40	0,039	1,85
	A2-SX	40,5	40	0,037	2,02
	A3-DX	48,9	40	0,075	3,39

	A3-SX	51,1	40	0,049	2,12
	A4-DX	36,6	40	0,013	0,79
	A4-SX	38,8	40	0,019	1,08
0,03 % F					
	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
0,1 % Deks					
	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
0,5 % LE					
	D1-DX	38,9	200	0,026	0,30
	D1-SX	44,7	200	0,053	0,51
	D2-DX	35,9	200	0,067	0,81
	D2-SX	40,7	200	0,055	0,60
	D3-DX	46,3	200	0,076	0,73
	D3-SX	41,9	200	0,096	1,01
	D4-DX	46,7	³ N/A	N/A	N/A
	D4-SX	32,9	N/A	N/A	N/A
0,1 % BOL					
	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
0,5 % BOL					
	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
1 % BOL					
	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 Volum = alikvot (μ l) av supernatant fortynnet til 3ml for analyser. ² Δ /min = gjennomsnitt av stigning av linjen registrert hvert 15 sek for 5 min ³ N/A = ikke tilgjengelig					

Tabell T-13 MPO-aktivitet i iris-ciliar legeme prøver opptatt ved andre parasentese
(Gjennomsnitt \pm SEM).

Behandling	Prøve gruppe	Gjennomsnitt MPO enhet/g	SEM	n
CTR	A	1,703	0,297	8
0,03 % F	B	0,906	0,151	8
0,1 % Deks	C	0,618	0,106	8
0,5 % LE	D	0,661	0,102	6
0,1 % BOL	E	0,971	0,079	8
0,5 % BOL	F	0,775	0,058	8
1 % BOL	G	0,542	0,083	8

5

TESTING 2: Effekt av BOL-303242-X på inhibering av IL-1 β -indusert cytokinekspressjon i humane korneale epitelceller.

1. BAKGRUNN/RATIONALE:

- 10 Nivåer av cytokiner assosiert med immunceller er direkte indikasjoner på aktivitet av disse cellene i en inflammatorisk tilstand. Reduserte nivåer av disse cytokiner indikerer en positiv terapeutisk effekt på inflammasjon av en testforbindelse. Dette forsøk ble designet for å bestemme effekten av BOL-303242-X på IL-1 β -indusert cytokin i humane korneale epitelceller ("HCECer").

15 1. FORMÅL

For å bestemme effektene av BOL-303242-X på IL-1 β -stimulert cytokin ekspressjon i primære humane korneal epitelceller ved anvendelse av et 30-cytokin Lumineks kitt. Deksametason ble anvendt som en kontroll.

3. EKSPERIMENTELL DESIGN

Primære HCEC'er ble utsådd i 24-brønns plater. Etter 24 t ble cellene behandlet med vehikkel, IL-1 β , IL-1 β + deksametason, eller IL-1 β + BOL-303242-X i basisk EpiLife-medium i 18 t (Tabell T-14).

- 5 Hver behandling ble utført i triplikat. Medium ble innsamlet og anvendt for bestemmelse av cytokininnhold ved anvendelse av et 30-cytokin Lumineks kitt. Cellelevedyktighet ble bestemt med alamarBlue assay (LP06013).

Gruppe*	Dag 1	Dag 2: celler ble behandlet med testmidler i basis EpiLife-medium i 18 t	Dag 3
1	Celler ble utsådd i 24-brønns plater (5 X 10 ⁵ /brønn i 0,5 ml medium) i EpiLife medium	kontroll (0,1 % DMSO)	Media for Lumineks analyser; celler for cellelevedyktighet Analyse
2		10 ng/ml IL-1 β	
3		10 ng/ml IL-1 β + 1 nM deksametason	
4		10 ng/ml IL-1 β + 10 nM deksametason	
5		10 ng/ml IL-1 β + 100 nM deksametason	
6		10 ng/ml IL-1 β + 1 μ M deksametason	
7		10 ng/ml IL-1 β + 10 μ M deksametason	
8		10 ng/ml IL-1 β + 1 nM BOL-303242-X	
9		10 ng/ml IL-1 β + 10 nM BOL-303242-X	
10		10 ng/ml IL-1 β + 100 nM BOL-303242-X	
11		10 ng/ml IL-1 β + 1 μ M BOL-303242-X	
12		10 ng/ml IL-1 β + 10 μ M BOL-303242-X	
*triplikatbrønner per gruppe			

Deksametason:

- 10 Serienummer: 016K14521
Parent MW: 392,46
Parent:Total MW forhold = 1,0

BOL-303242-X:

- 15 Serienummer: 6286
Parent MW: 462,48
Parent:Total MW forhold = 1,0

4. DATA ANALYSER

- 20 Median fluorescens intensitet (MFI) ble anvendt for å oppnå konsentrasjonen av hver cytokin i pg/ml basert på standardkurven for hver cytokin analysert med Lumineks. Det lineære område av standard-

kurven for hvert cytokin ble anvendt for bestemmelse av cytokinkonsentrasjonen. Duplikatverdier for hver prøve ble midlet. Dataene ble uttrykt som gjennomsnitt \pm SD. Statistiske analyser ble utført ved anvendelse av one-way ANOVA-Dunnett's test, og $P < 0,05$ ble vurdert som statistisk signifikant.

5 5. RESULTATER

Ingen statistisk signifikant effekt på cellulær metabolsk aktivitet (som målt med alamarBlue assay) ble observert med de forskjellige behandlinger.

10 Betydelige mengder av 16 ut av 30 cytokiner som ble testet ble detektert i dette studium og 13 av 14 cytokiner detektert ble stimulert med 10 ng/ml IL-1 β (Tabell T-14). IL-1 β ble ekskludert fra analysen på grunn av at den var stimulus. IL-1ra ble ekskludert på grunn av at MFI ikke var innen standard-område.

15 Deksametason og BOL-303242-X signifikant inhiberte IL-1 β -stimulert cytokin produksjon med sammenlignbar potensiale på 6 cytokiner (IL-6, IL-7, MCP-1, TGF- α , TNF- α og VEGF), og en signifikant inhibitorisk effekt ble observert ved 1 nM på IL-6 og ved 10 nM på MCP-1, TGF- α og TNF- α (Tabell T-14 og figurer 1A-1F).

20 BOL-303242-X inhiberte også signifikant IL-1 β -stimulert G-CSF-produksjon med bedre potensitet sammenlignet med deksametason, og en signifikant inhibitorisk effekt ble observert ved 10 mg/ml med BOL-303242-X mens ingen signifikant effekt ble observert med deksametason på dette cytokin (Fig. 2).

25 BOL-303242-X inhiberte også signifikant IL-1 β -stimulert cytokin produksjon med mindre potensitet sammenlignet med deksametason på 3 cytokiner (GM-CSF, IL-8, og RANTES). En signifikant inhibitorisk effekt ble observert ved 1 nM deksametason og ved 10 nM med BOL-303242-X på GM-CSF. En signifikant inhibitorisk effekt ble observert ved 1 mM deksametason på RANTES mens ingen signifikant effekt ble observert med BOL-303242-X på dette cytokin (Figurer 3A-3C).

30 6. KONKLUSJON

BOL-303242-X og deksametason har sammenlignbar potensitet for inhibering av IL-1 β -stimulert cytokinproduksjon i HCECs for tilfellene IL-6, IL-7, TGF- α , TNF- α , VGEF og MCP-1. BOL-303242-X er mer potent enn deksametason i å inhibere IL-1 β -stimulert produksjon av G-CSF i HCECer. BOL-303242-X er noe mindre potent enn deksametason i å inhibere IL-1 β -stimulert produksjon av GM-CSF, IL-8, og RANTES i HCECer.

Tabell T-14

Inhibering av IL-1 β -stimulert cytokin produksjon med deksametason og BOL-303242-X i primære humane korneal epitel celler.											
Cytokiner detektert *	Stimulert med IL-1 β (10 ng/ml)	Inhibert av deksametason (μ M)					Inhibert av BOL-303242-X (μ M)				
		0,00 1	0,01	0,1	1	10	0,00 1	0,01	0,1	1	10
G-CSF	X										X
GM-CSF	X	X	X	X	X	X		X	X		X
IL-1 α	X										
IL-6	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IL-7	X			X							X
IL-8	X			X	X			X			
IP-10	X										
MCP-1	X		X	X	X	X		X	X	X	X
MIP-1 α											
MIP-1 β	X										
RANTES	X				X	X					
TGF- α	X		X	X	X	X		X	X	X	X
TNF- α	X		X	X	X	X		X			X
VEGF	X			X	X					X	X

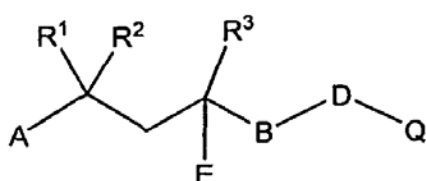
Bemerk: (*) EGF, Eotaxin, Fractalkin, IFN γ , IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL15, IL-17, IL-2, IL-4, IL-5, sCD40L ble ikke detektert. IL-1 β ble ekskludert fra analysene på grunn av at den var et stimulus. IL-1ra ble ekskludert på grunn av at MFI var utenfor området for standardene.

- 5 Idet spesifikke utførelser av foreliggende oppfinnelse har blitt beskrevet over, vil det være åpenbart for de fagkyndige innen fagfeltet at mange ekvivalenter, modifiseringer, substitueringer og variasjoner kan utføres uten å avvike fra ideen og rammen til oppfinnelsen som definert i de medfølgende patentkrav.

KRAV

1. Sammensetning for anvendelse i behandling eller kontrollering av postoperativ okular inflammasjon av det fremre segment av et øye, hvor nevnte inflammasjon er resultatet av en prosedyre valgt blant gruppen som består av fotorefraktiv keratektomi, kataraktfjernings kirurgi, intraokular linse ("IOL") implantasjon, laser-assistert in situ keratomiløsis ("LASIK"), konduktiv keratoplastikk, og radial keratotomi; hvor nevnte sammensetning omfatter en dissosiert glukokortikoid reseptoragonist ("DIGRA"), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor nevnte DIGRA omfatter en forbindelse med formel I:

10



(I)

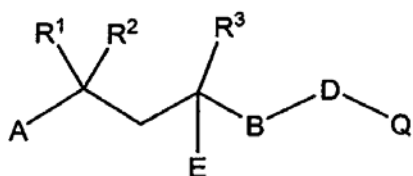
hvor A omfatter en dihydrobenzofuranylgruppe substituert med et halogenatom; Q omfatter en quinoliny- eller isoquinolinygruppe substituert med en C₁-C₁₀ alkylgruppe; R¹ og R² er uavhengig valgt blant gruppen som består av ikke-substituerte og substituerte C₁-C₅ alkylgrupper; B er en C₁-C₃ alkylengruppe; D er -NH-gruppe; E er en hydroksygruppe; og R³ omfatter en fullstendig halogenert C₁-C₁₀ alkylgruppe.

15

2. Sammensetning for anvendelse i samsvar med krav 1, hvor sammensetningen forårsaker et lavere nivå av minst en skadelig bieffekt i et individ sammenlignet med en annen sammensetning omfattende minst et glukokortikoid anvendt for å behandle eller kontrollere den samme okulære inflammasjon, hvor nevnte skadelige bieffekt er et økt intraokulært trykk.

20

3. Sammensetning for anvendelse i samsvar med krav 2, hvor nevnte DIGRA har formel I

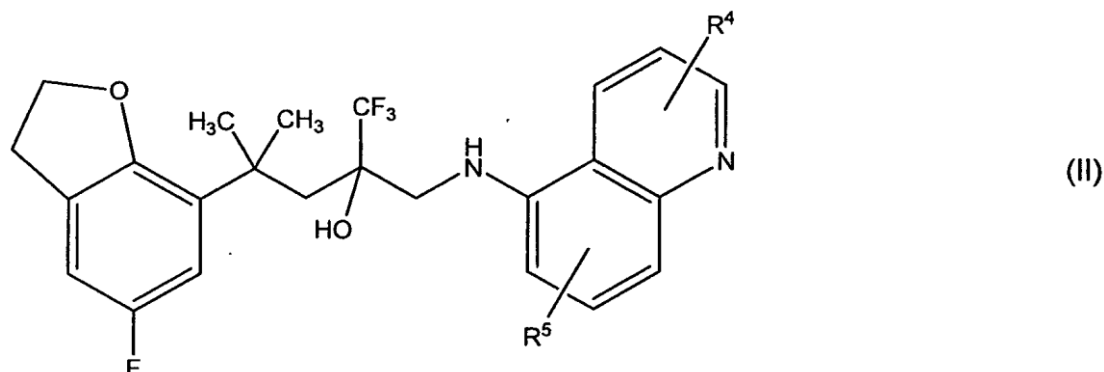


(I)

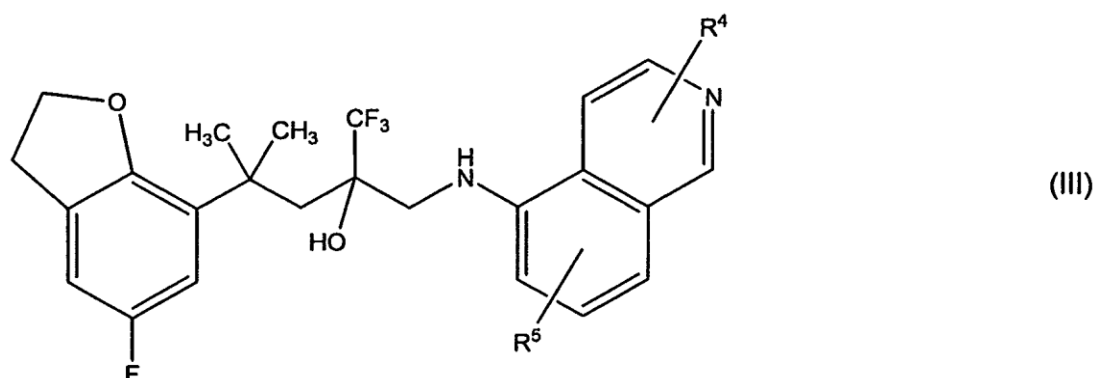
25

hvor A omfatter en dihydrobenzofuranylgruppe substituert med et fluoratom; Q omfatter en quinoliny- eller isoquinolinygruppe substituert med en metylgruppe; R¹ og R² er uavhengig valgt blant gruppen som består av ikke-substituerte og substituerte C₁-C₅ alkylgrupper; B er en C₁-C₃ alkylengruppe; D er -NH-gruppe; E er hydroksygruppe; og R³ omfatter en trifluormetylgruppe.

4. Sammensetning for anvendelse i samsvar med krav 2, hvor nevnte DIGRA har formel II eller III:



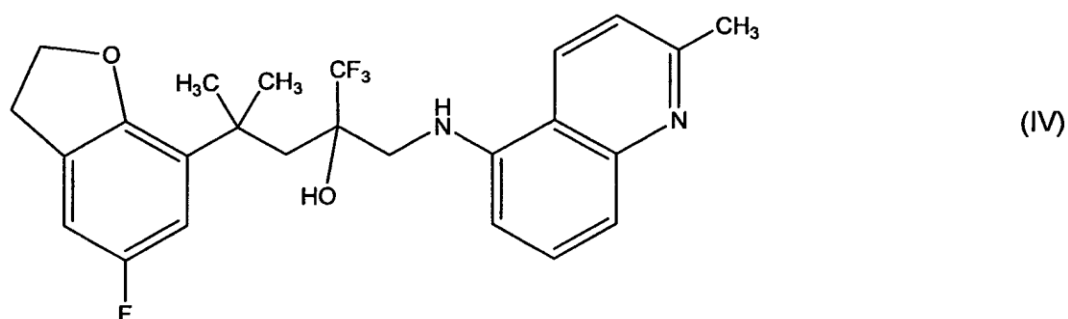
5



hvor R^4 og R^5 er uafhængig valgt blandt gruppen som består af ikke-substituerede C_1 - C_{10} lineære eller forgrenete alkylgrupper, substituerede C_1 - C_{10} lineære eller forgrenete alkylgrupper, ikke-substituerede C_3 - C_{10} sykliske alkylgrupper og substituerede C_3 - C_{10} sykliske alkylgrupper.

10

5. Sammensetning for anvendelse i samsvar med krav 3, hvor nevnte DIGRA har formel IV



6. Sammensetning for anvendelse i samsvar med krav 5, hvor sammensetningen ytterligere omfatter et antiinflammatorisk middel valgt blant gruppen som består av NSAIDer, PPAR-agonister, kombinasjoner derav, og blandinger derav.

5 7. Fremgangsmåter for å fremstille en sammensetning for å behandle eller kontrollere postoperativ okular inflammasjon i det fremre segment av et øye, hvor nevnte inflammasjon er resultatet av en prosedyre valgt blant gruppen som består av fotorefraktiv keratektomi, katarakt-fjernings kirurgi, okular linse ("IOL") implantasjon, laserassistert in situ keratomiløsis ("LASIK"), konduktiv keratoplastikk og radial keratotomi; hvor fremgangsmåten omfatter:

10

- (a) tilveiebringe en DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
 (b) kombinere nevnte DIGRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med en farmasøytisk akseptabel bærer; hvor nevnte DIGRA omfatter en forbindelse med formel I

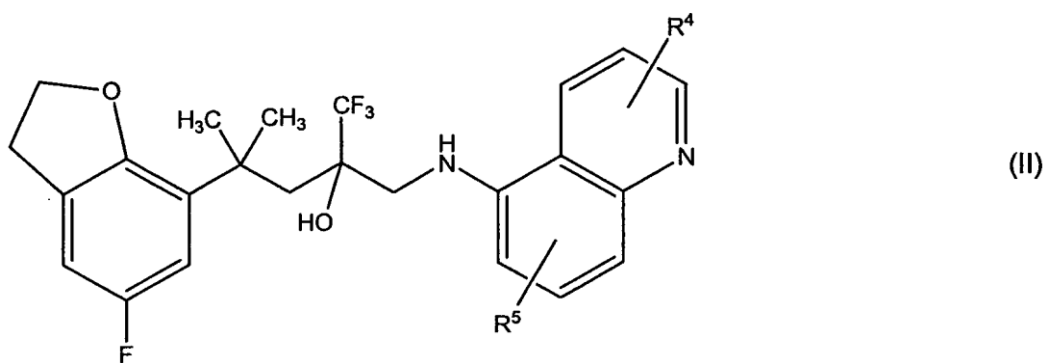


15

hvor A omfatter en dihydrobenzofuranylgruppe substituert med et halogenatom; Q omfatter en quinolinyll eller isoquinolinyllgruppe substituert med en C₁-C₁₀ alkylgruppe; R¹ og R² er uavhengig valgt blant gruppen som består av ikke-substituerte og substituerte C₁-C₅ alkylgrupper; B er en C₁-C₃ alkylengruppe; D er -NH-gruppe; E er hydroksygruppe; og R³ omfatter en fullstendig halogenert C₁-C₁₀ alkylgruppe.

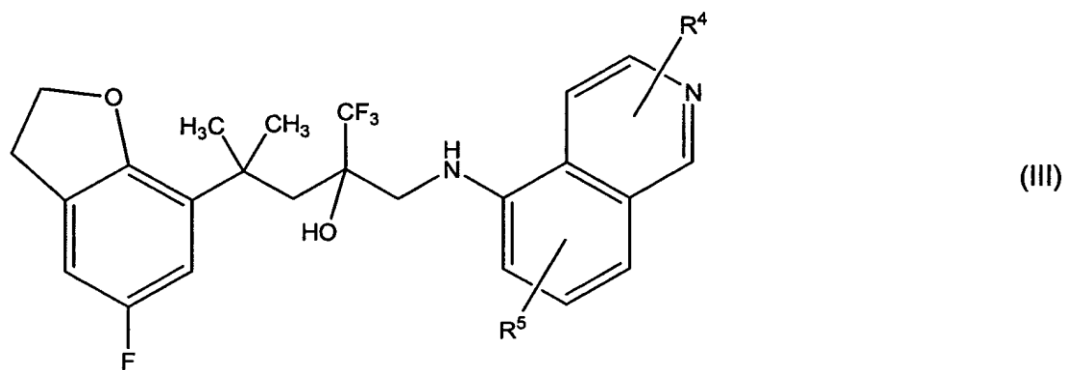
20

8. Fremgangsmåte i samsvar med krav 7, hvor nevnte DIGRA har formel II eller III



25

98



hvor R^4 og R^5 er uafhængig valgt blandt gruppen som består af ikke-substituerede C_1 - C_{10} lineære og forgrenete alkylgrupper, substituerede C_1 - C_{10} lineære eller forgrenete alkylgrupper, ikke-substituerede C_3 - C_{10} sykliske alkylgrupper og substituerede C_3 - C_{10} sykliske alkylgrupper.

5

9. Fremgangsmåte i samsvar med krav 7, hvor nevnte DIGRA har formel IV

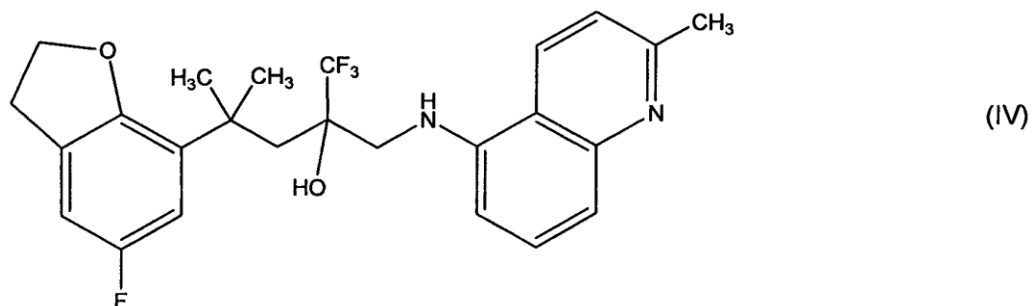


FIG. 1A

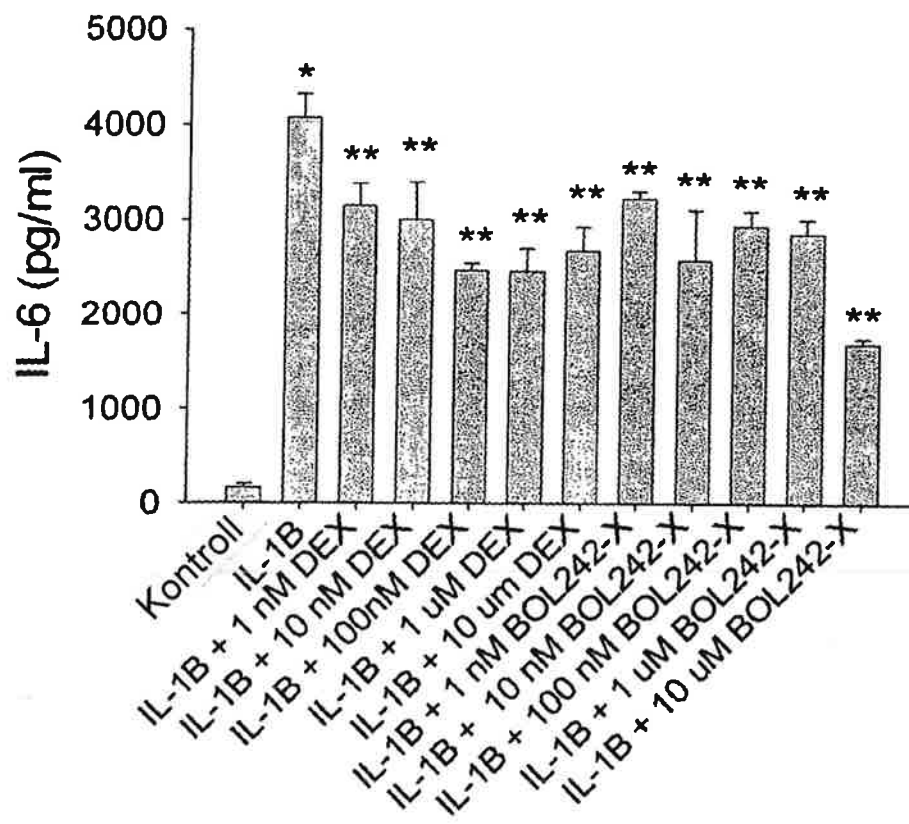


FIG. 1B

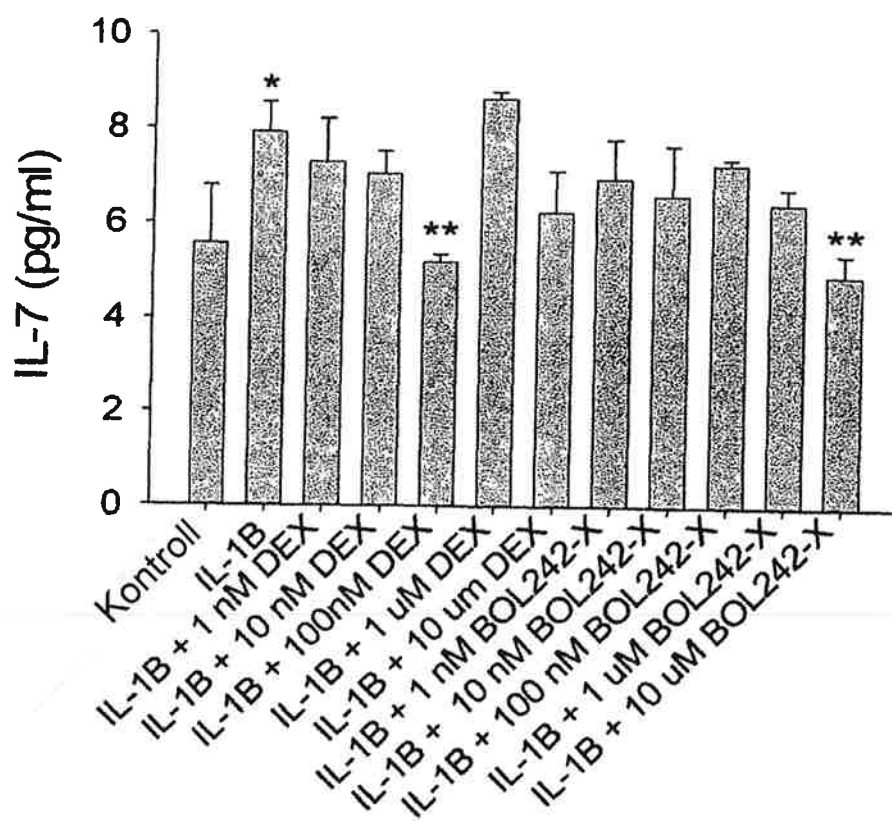


FIG. 1C

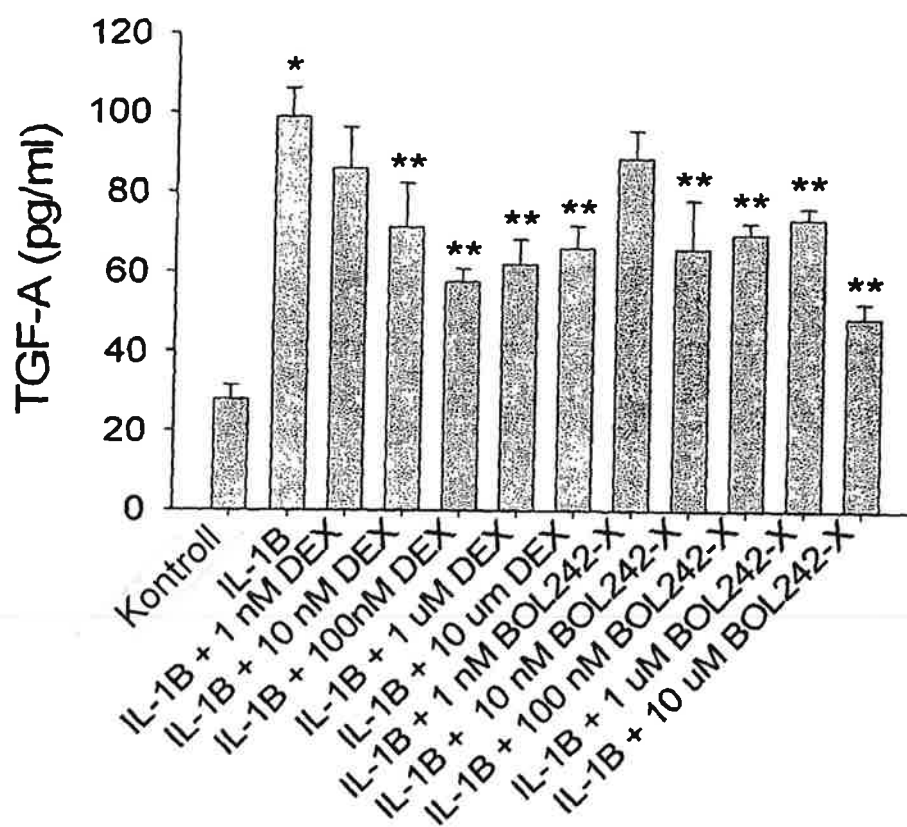


FIG. 1D

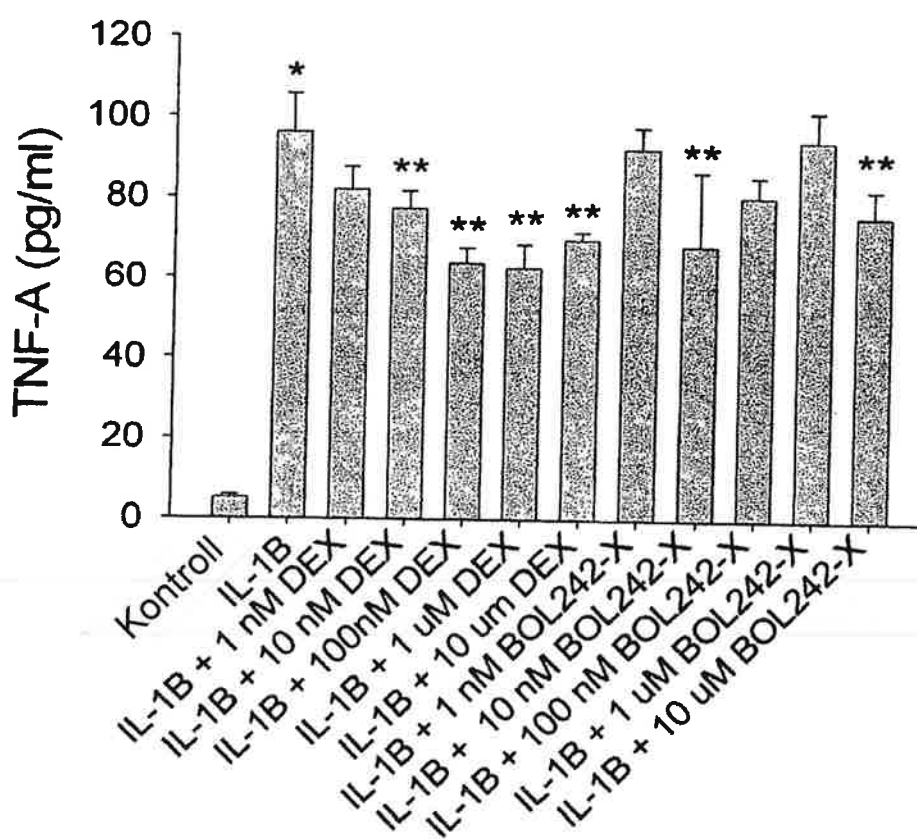


FIG. 1E

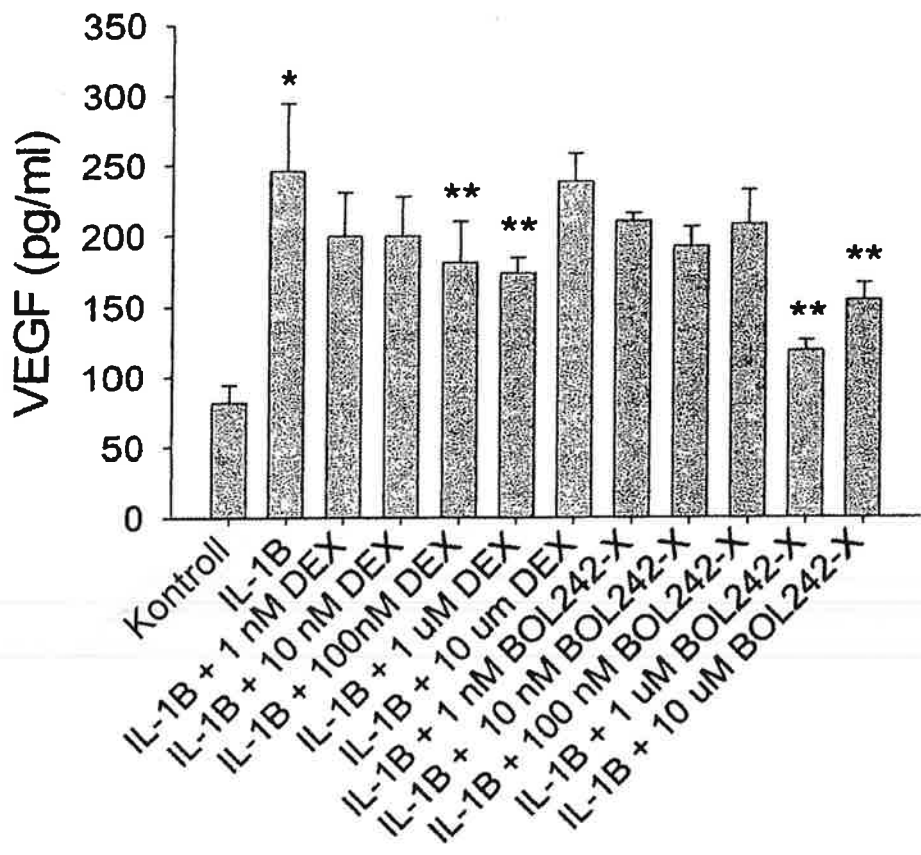


FIG. 1F

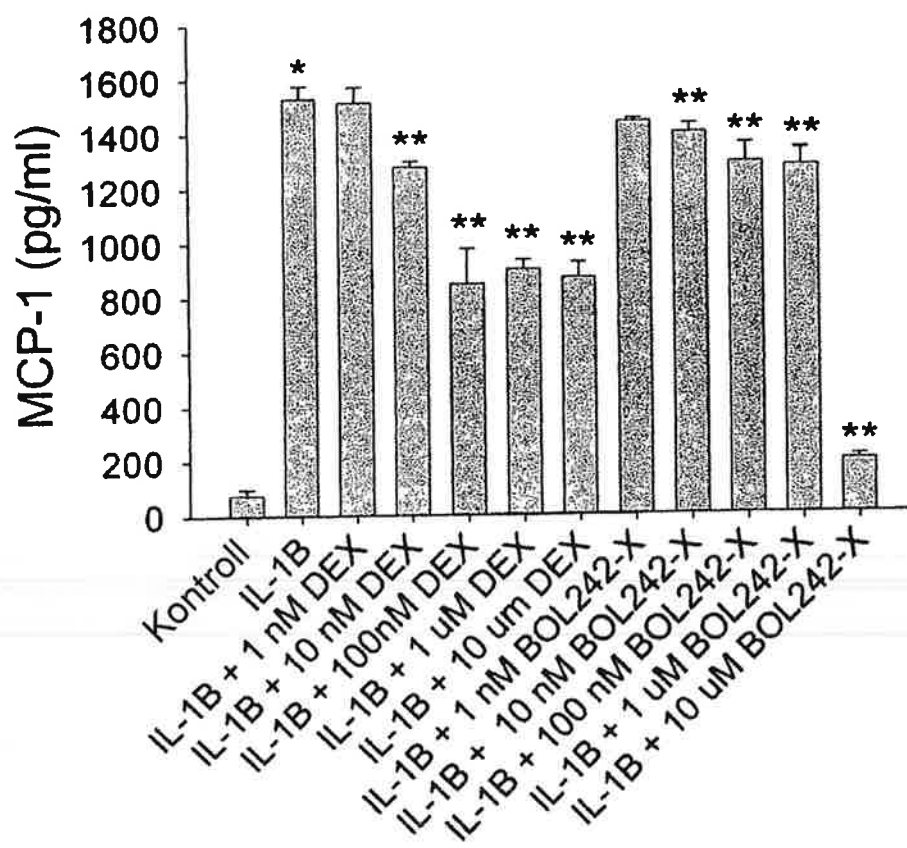


FIG. 2

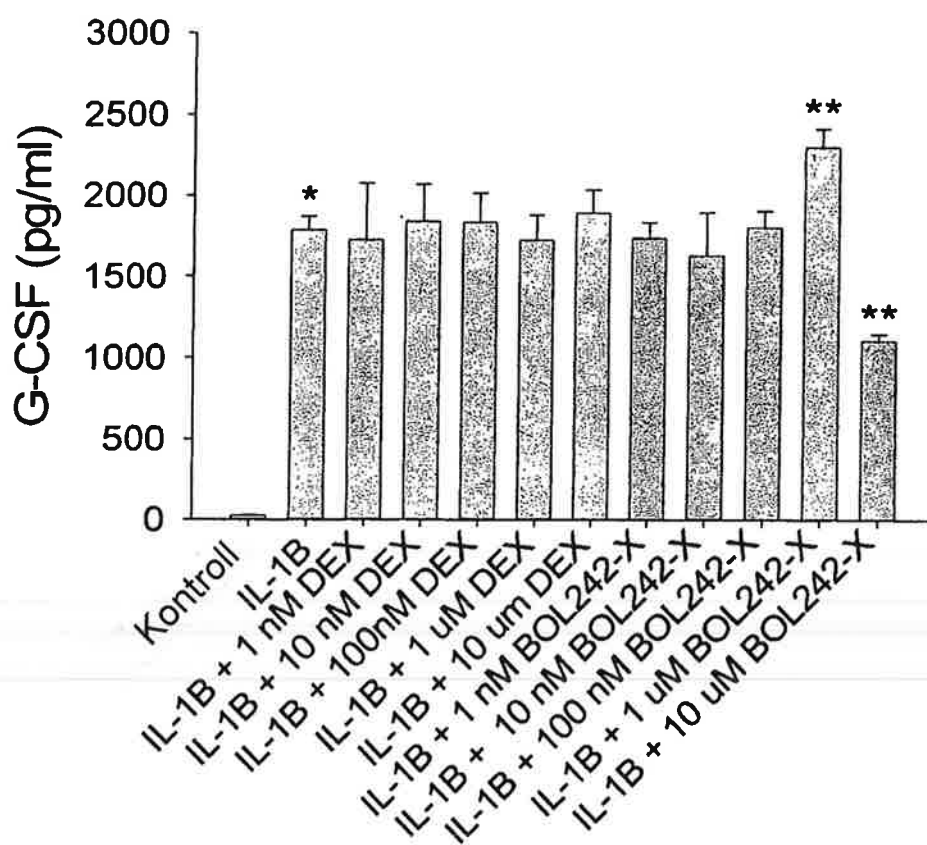


FIG. 3A

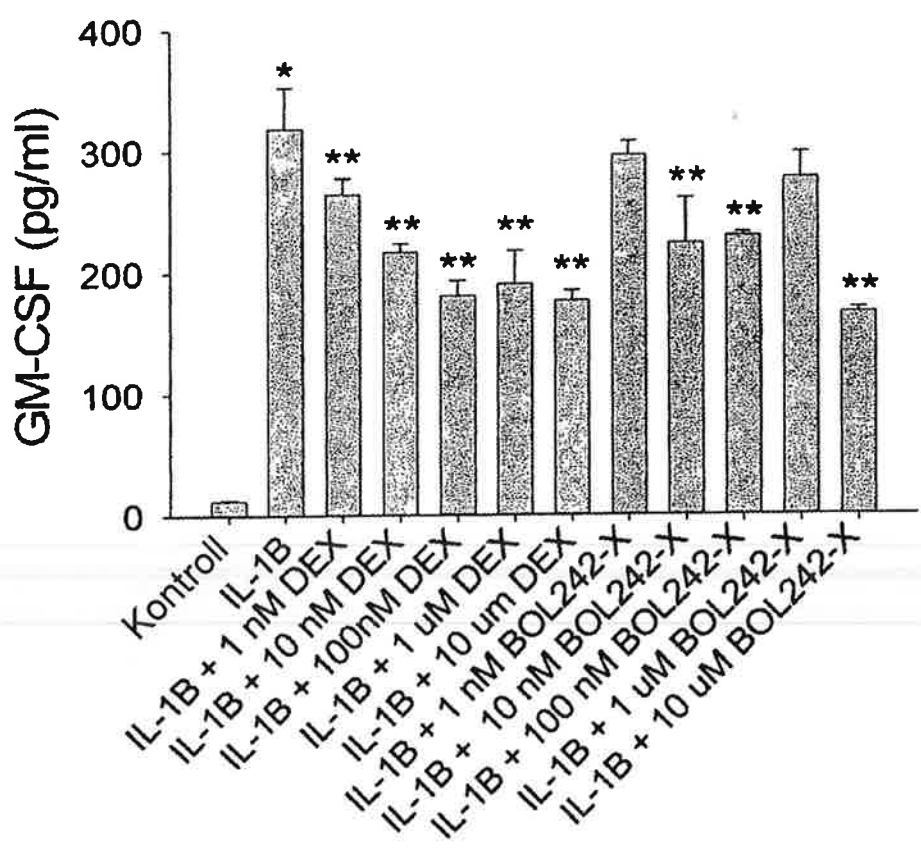


FIG. 3B

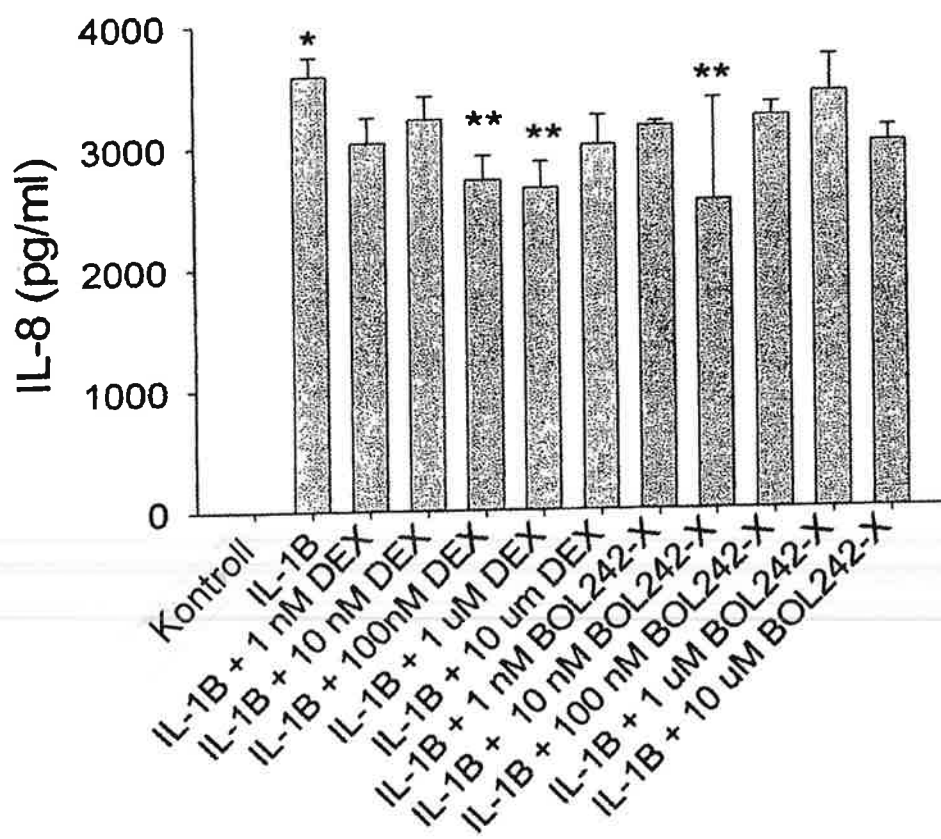


FIG. 3C

