

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 96132270

C07D 405/2 (2006.01)

※申請日期： 96.8.30

※IPC 分類：A61K 31/43 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 27/06 (2006.01)

治療或預防青光眼或其進展之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING GLAUCOMA OR PROGRESSION THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商博士倫公司
BAUSCH & LOMB INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

羅柏特 B. 史帝爾斯
STILES, ROBERT B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州羅徹斯特市博士倫廣場1號
ONE BAUSCH & LOMB PLACE, ROCHESTER, N.Y. 14604-2701,
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

史緹芬 P. 巴特爾斯
BARTELS, STEPHEN P.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年08月31日；60/841,437

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療或預防青光眼或其進展之組合物及方法。詳言之，本發明係關於包含分離糖皮質激素受體激動劑("DIGRA")之組合物及治療或預防青光眼或其進展之方法。

【先前技術】

青光眼係特徵為視網膜神經節細胞("RGC")死亡、特定視場缺損及視神經萎縮之一類疾病。青光眼係全世界致盲的第三大主因。高於總體平均值之眼內壓("IOP")為發展青光眼之風險因素。然而，許多具有高IOP之個體未經歷青光眼性失明。相反，有些青光眼患者具有正常的IOP。因此，為闡明青光眼性視神經退化之致病機制已進行了不懈的努力。

據假定，視神經纖維受高IOP壓縮，從而導致有效的生理學軸突切斷及有關軸突傳輸之問題。高IOP亦導致供給視神經頭("ONH")之血管受到壓縮，從而引起進行性RGC死亡。參見，例如，M. Rudzinski及H.U. Saragovi, *Curr. Med. Chem.-Central Nervous System Agents*，第5卷，43 (2005)。

此外，不斷有證據證明其他分子機制亦引起對RGC之直接損傷：存在高含量之神經毒性物質(諸如麩胺酸鹽及氧化氮)，以及促發炎過程。同上。在低濃度時，NO在神經傳遞及血管擴張方面起有益作用，而在較高濃度時，其涉

及在中風、脫髓鞘及其他神經退化性疾病的發病機制中起作用。R.N. Saha 及 K. Pahan, *Antioxidants & Redox Signaling*, 第8卷, 第5期及第6期, 929 (2006)。NO已被視為發炎反應之介體與調節劑。NO具有細胞毒性特性且係由免疫細胞(包括巨噬細胞)產生的, 其旨在協助破壞病原微生物, 但其亦會對宿主組織具有損傷作用。NO亦可與分子氧及超氧陰離子反應, 以產生能夠改變各種細胞功能之活性氮物質(reactive nitrogen species)。R. Korhonen 等人, *Curr. Drug Target-Inflam. & Allergy*, 第4卷, 471 (2005)。此外, 不僅出現於小梁組織網("TM")且出現於視網膜細胞中之氧化應力看似與影響原發性隅角開放性青光眼("POAG")中之視神經的神經元細胞死亡有關聯。A. Izzotti 等人, *Mutat. Res.*, 第612卷, 第2期, 105 (2006)。

此外, 近來已確定, 腫瘤壞死因子 α ("TNF- α ")-一種前發炎細胞激素-係RGC死亡之介體。在青光眼實驗大鼠模型中, TNF- α 及TNF- α 受體1經上調。活體外研究已進一步確定, 由TNF- α 介導之RGC死亡涉及受體介導的卡斯蛋白酶(caspase)級聯之活化及細胞死亡級聯之粒線體介導的卡斯蛋白酶依賴性及卡斯蛋白酶非依賴性組分之活化。G. Tezel及X. Yang, *Expt'l Eye Res.*, 第81卷, 207 (2005)。另外, 相比於同齡正常供體之對照眼睛, 在青光眼性眼睛之視網膜區中發現了更多的TNF- α 及其受體。G. Tezel 等人, *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 第42卷, 第8期, 1787 (2001)。

因此，不斷有證據證明青光眼可能具有慢性發炎方面的根本原因。不能控制損害誘導之免疫反應可引起自體免疫發病機制，且很可能在許多患者中引發或持續青光眼性神經退化。

青光眼傳統療法為降IOP藥物，例如經由局部投藥來達成。然而，鑒於新的證據，此種療程可能不會解決當前大量證據所表明之疾病的發炎根本原因。

糖皮質激素(文中亦稱作"皮質類固醇")代表多種發炎病況(包括急性炎症)之最有效臨床治療之一。然而，類固醇藥物可具有威脅患者總體健康之副作用。糖皮質激素之慢性投藥可藉由阻止腸內鈣吸收及抑制骨形成而導致藥物誘導之骨質疏鬆症。糖皮質激素之慢性投藥之其他不良副作用包括高血壓、高血糖症、高脂質血症(甘油三酯含量增加)及高膽固醇血症(膽固醇含量增加)，因為該等藥物對身體代謝過程具有影響。

此外，已知某些糖皮質激素與此類別中之其他化合物相比更可能提昇眼內壓("IOP")。舉例而言，已知一種極有效之眼用消炎劑潑尼松龍(prednisolone)，其與氟米龍(fluorometholone)相比更趨於提昇IOP，氟米龍具有中等眼用消炎活性。亦已知，與糖皮質激素之局部眼用相關聯之IOP升高之風險隨時間增加。換言之，該等藥劑之慢性(亦即，長期)使用會增加IOP顯著升高之風險。因此，青光眼之發炎根本原因不應用糖皮質激素進行治療，因為糖皮質激素會加劇其意欲治療之病況。

因此，不斷需要提供治療或預防青光眼或其進展之化合物、組合物及方法。另外，亦極其希望提供至少幾乎不具有或僅具有低程度副作用之化合物、組合物及方法。

【發明內容】

大體而言，本發明提供治療或預防青光眼或其進展之化合物、組合物及方法。

在一態樣中，該青光眼病況係選自由以下各病況組成之群：原發性隅角開放性青光眼、原發性隅角閉合性(angle-closure)青光眼、繼發性隅角開放性青光眼、繼發性隅角閉合性青光眼、色素性青光眼、新生血管性青光眼、人工晶狀體青光眼、惡性青光眼、葡萄膜炎性青光眼、由虹膜周邊前黏連引起之青光眼及其組合。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防IOP增加或其不良作用之化合物、組合物及方法。

在又一態樣中，本發明提供治療或預防會導致IOP增加之眼科病況之不良作用之化合物、組合物及方法。在一實施例中，該眼科病況為虹膜炎。

在另一態樣中，該等化合物或組合物包含至少一種治療或預防該等青光眼病況之糖皮質激素模擬劑。

在另一態樣中，用於治療或預防青光眼或其進展之化合物或組合物包含至少一種分離糖皮質激素受體激動劑("DIGRA")、前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯。

在另一態樣中，本發明之組合物另外包含選自由以下各

物組成之群之其他消炎劑：非類固醇消炎藥("NSAID")、過氧化體增植物活化受體("PPAR")配位體、抗組織胺藥、前發炎細胞激素之拮抗劑或抑制劑(諸如抗TNF、抗介白素、抗NF- κ B)、氧化氮合成酶抑制劑、其組合及其混合物。

在另一態樣中，本發明之組合物包含局部調配物、可注射調配物或可植入調配物、系統或裝置。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防青光眼或其進展之方法。該方法包含向需要此治療或預防之受檢者投予包含至少一種DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯之組合物。

根據下文實施方式及申請專利範圍，本發明之其他特徵及優勢將變得顯而易見。

【實施方式】

如本文所用，分離糖皮質激素受體激動劑("DIGRA")係一種能夠與糖皮質激素受體(其為多肽)結合且結合之後隨即能夠產生差別量之基因表現反式抑制(transrepression)及反式活化(transactivation)的化合物。本文中有時將與多肽結合之化合物稱作配位體。

如本文所用，術語"烷基"意謂可未經取代或經取代之直鏈或支鏈飽和脂族烴單價基團。該基團可部分地或完全地經鹵素原子(F、Cl、Br或I)取代。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)及其類似基團。烷基

亦可縮寫為 "Alk"。

如本文所用，術語 "烯基" 意謂含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈脂族烴單價基團。該術語可由以下基團例示：諸如乙烯基、丙烯基、正丁烯基、異丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、癸烯基及其類似基團。

如本文所用，術語 "炔基" 意謂含有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈脂族烴單價基團。該術語可由以下基團例示：諸如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基、庚炔基、辛炔基、癸炔基及其類似基團。

如本文所用，術語 "伸烷基" 意謂具有指定碳原子數目之直鏈或支鏈飽和脂族烴二價基團。該術語可由以下基團例示：諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基、正伸丁基及其類似基團，且本文中可替代性地且等效地表示為 "-(烷基)-"。

術語 "伸烯基" 意謂具有指定碳原子數目及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈脂族烴二價基團。該術語可由以下基團例示：諸如伸乙烯基、伸丙烯基、正伸丁烯基及其類似基團，且本文中可替代性地且等效地表示為 "-(烯基)-"。

術語 "伸炔基" 意謂含有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈脂族烴二價基團。該術語可由以下基團例示：諸如伸乙炔基、伸丙炔基、正伸丁炔基、2-伸丁炔基、3-甲基伸丁炔基、正伸戊炔基、伸庚炔基、伸辛炔基、伸癸炔基及其類似基團，且本文中可替代性地且等效地表示為 "-(炔基)-"。

如本文所用，術語 "芳基" 意謂具有單個環(例如，苯基或

伸苯基)、多個稠環(例如,萘基或蒽基)或多個橋聯環(例如,聯苯)之含5-14個碳原子之芳族碳環單價或二價基團。除非另外說明,否則芳基環可在形成穩定結構之任何適當碳原子處經連接,且若進行取代,則可在形成穩定結構之任何適當碳原子處經取代。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基、蒽基、菲基、二氫茚基、茚基、聯苯及其類似基團。芳基可縮寫為"Ar"。

術語"雜芳基"意謂可包含一或多個稠環或橋聯環、在環中具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的穩定芳族5至14員單環或多環單價或二價基團,較佳為5至7員單環或7至10員雙環基團,其中任何硫雜原子均可視情況經氧化且任何氮雜原子均可視情況經氧化或季銨化。除非另外說明,否則雜芳基環可在形成穩定結構之任何適當雜原子或碳原子處經連接,且若進行取代,則可在形成穩定結構之任何適當雜原子或碳原子處經取代。雜芳基之非限制性實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡嗪基、氮雜吡嗪基、吡啶基、氮雜吡啶基、二氮雜吡啶基、二氮吡啶基、二氮氮雜吡啶基、異吡啶基、氮雜異吡啶基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并噻嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫呋喃并吡啶基、二氫呋喃并嘧啶基、苯并噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩

喃基、四氫硫代哌喃基、四氫呋喃基、六氫嘧啶基、六氫噻嗪基及其類似基團。

術語"環烷基"意謂可包含一或多個稠環或橋聯環、僅由碳及氫原子組成的穩定脂族飽和3至15員單環或多環單價基團，較佳為5至7員單環或7至10員雙環。除非另外說明，否則環烷基環可在形成穩定結構之任何碳原子處經連接，且若進行取代，則可在形成穩定結構之任何適當碳原子處經取代。例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、降萘基(norbornyl)、金剛烷基、四氫萘基(tetrahydronaphthyl/tetralin)、1-十氫萘基、雙環[2.2.2]辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基及其類似基團。

術語"環烯基"意謂可包含一或多個稠環或橋聯環、具有至少一個碳-碳雙鍵且僅由碳及氫原子組成的穩定脂族5至15員單環或多環單價基團，較佳為5至7員單環或7至10員雙環。除非另外說明，否則環烯基環可在形成穩定結構之任何碳原子處經連接，且若進行取代，則可在形成穩定結構之任何適當碳原子處經取代。例示性環烯基包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環壬烯基、環癸烯基、降萘烯基(norbornenyl)、2-甲基環戊烯基、2-甲基環辛烯基及其類似基團。

術語"環炔基"意謂可包含一或多個稠環或橋聯環、具有至少一個碳-碳參鍵且僅由碳及氫原子組成的穩定脂族8至15員單環或多環單價基團，較佳為8至10員單環或12至15

員雙環。除非另外說明，否則環炔基環可在形成穩定結構之任何碳原子處經連接，且若進行取代，則可在形成穩定結構之任何適當碳原子處經取代。例示性環炔基包括環辛炔基、環壬炔基、環癸炔基、2-甲基環辛炔基及其類似基團。

術語"碳環"或"碳環基團"意謂可包含一或多個稠環或橋聯環、僅由碳及氫原子組成的穩定脂族3至15員單環或多環單價或二價基團，較佳為5至7員單環或7至10員雙環。除非另外說明，否則碳環可在形成穩定結構之任何碳原子處經連接，且若進行取代，則可在形成穩定結構之任何適當碳原子處經取代。該術語包含環烷基(包括螺環烷基)、伸環烷基、環烯基、伸環烯基、環炔基及伸環炔基及其類似基團。

術語"雜環烷基"、"雜環烯基"及"雜環炔基"分別意謂分別在至少一個環中具有至少一個雜原子之環烷基、環烯基及環炔基。

糖皮質激素("GC")係用於治療過敏性及慢性發炎疾病或由感染引起之炎症的最有效藥物之一。然而，如上文所提及，用GC長期治療經常引起許多不良副作用，諸如糖尿病、骨質疏鬆症、高血壓、青光眼或白內障。該等副作用同其他生理學表現一樣，係造成該等疾病之基因異常表現之結果。近十年來的研究使得對由GC介導的、對GC反應性基因表現之作用的分子基礎有了深入瞭解。藉由與細胞質GC受體("GR")相結合，GC發揮出其大部分染色體組效

應。GC與GR之結合誘導GC-GR複合物移位至細胞核，且於細胞核處經由正(反式活化)或負(反式抑制)調節模式調節基因轉錄。不斷有證據證明GC治療之有益作用及不良作用係兩種機制之無差別量(undifferentiated level)表現的結果；換言之，兩者係以相似量之有效性進行的。雖然尚無法確定GC於慢性發炎疾病中之作用的最關鍵態樣，但已有證據證明GC對細胞因子合成之抑制作用很可能尤為重要。GC經由反式抑制機制來抑制與發炎疾病有關的數種細胞因子(包括IL-1 β (介白素-1 β)、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、TNF- α (腫瘤壞死因子- α)、GM-CSF(粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子))及將發炎細胞吸引至發炎位點之趨化因子(包括IL-8、RANTES、MCP-1(單核細胞趨化蛋白-1)、MCP-3、MCP-4、MIP-1 α (巨噬細胞發炎蛋白-1 α)及嗜酸性粒細胞趨化因子(eotaxin))之轉錄。P.J. Barnes, *Clin. Sci.*, 第94卷, 557-572 (1998)。另一方面，有強有力的證據證明GC會增加I κ B α 之合成，I κ B α 係對NF- κ B促發炎轉錄因子具有抑制作用之蛋白。該等促發炎轉錄因子調節編碼多種發炎蛋白(諸如細胞因子、發炎酶、黏附分子及發炎受體)之基因之表現。S. Wissink等人, *Mol. Endocrinol.*, 第12卷, 第3期, 354-363 (1998); P.J. Barnes及M. Karin, *New Engl. J. Med.*, 第336卷, 1066-1077 (1997)。因此，GC針對不同基因之反式抑制及反式活化功能產生發炎抑制之有益作用。另一方面，類固醇誘導之糖尿病及青光眼看似係由GC對造成該等疾病之基因的反式活化作用而產

生的。H. Schäcke等人，*Pharmacol. Ther.*，第96卷，23-43 (2002)。因此，儘管GC對某些基因之反式活化產生有益作用，但相同GC對其他基因之反式活化可產生不良副作用，副作用之一即為青光眼。因而，不應採用GC來治療或預防青光眼或其進展。因此，極其希望提供對GC反應性基因產生差別量之反式活化及反式抑制活性之醫藥化合物及組合物，以治療或預防青光眼或其進展。

大體而言，本發明提供治療或預防受檢者中之青光眼或其進展之化合物、組合物及方法。

在一態樣中，該等化合物及組合物提供抗發炎作用。

在另一態樣中，該等化合物或組合物包含至少一種糖皮質激素模擬劑。如本文所用，糖皮質激素模擬劑為展現或產生類似於糖皮質激素之有益生理作用之化合物或包含該化合物。

在另一態樣中，該等化合物或組合物包含至少一種分離糖皮質激素受體激動劑("DIGRA")。如本文所用，DIGRA可包含該分子之任何對映異構物或對映異構物之外消旋混合物。

在又一態樣中，該等化合物或組合物包含至少一種DIGRA之前藥、醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之酯。

在另一態樣中，該等化合物或組合物包含：(a) DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯；及(b)除該DIGRA、其該前藥、其該醫藥學上

可接受之鹽及其該醫藥學上可接受之酯以外之消炎劑。下文揭示該等消炎劑之非限制性實例。

在另一態樣中，該至少一種DIGRA具有式I。



其中，A及Q係獨立地選自由未經取代及經取代芳基及雜芳基、未經取代及經取代環烷基及雜環烷基、未經取代及經取代環烯基及雜環烯基、未經取代及經取代環炔基及雜環炔基以及未經取代及經取代雜環基組成之群；R¹及R²係獨立地選自由氫、未經取代C₁-C₁₅(或者，C₁-C₁₀或C₁-C₅或C₁-C₃)直鏈或支鏈烷基、經取代C₁-C₁₅(或者，C₁-C₁₀或C₁-C₅或C₁-C₃)直鏈或支鏈烷基、未經取代C₃-C₁₅環烷基及經取代C₃-C₁₅(或者，C₃-C₆或C₃-C₅)環烷基組成之群；R³係選自由氫、未經取代C₁-C₁₅(或者，C₁-C₁₀或C₁-C₅或C₁-C₃)直鏈或支鏈烷基、經取代C₁-C₁₅(或者，C₁-C₁₀或C₁-C₅或C₁-C₃)直鏈或支鏈烷基、未經取代C₃-C₁₅(或者，C₃-C₆或C₃-C₅)環烷基及雜環烷基、經取代C₃-C₁₅(或者，C₃-C₆或C₃-C₅)環烷基及雜環烷基、芳基、雜芳基及雜環基組成之群；B包含羰基、胺基、二價烴或雜烴基團；E為羥基或胺基；且D不存在或包含羰基、-NH-或-NR'-，其中R'包含未經取代或經取代C₁-C₁₅(或者，C₁-C₁₀或C₁-C₅或C₁-C₃)直鏈或支鏈烷基；且其中R¹及R²一起可形成未經取代或經取代C₃-C₁₅環烷基。

在一實施例中，B可包含一或多個不飽和碳-碳鍵。

在另一實施例中，B可包含伸烷基羰基、伸烷氧基羰基、伸烷基羰氧基、伸烷氧基羰基胺基、伸烷基胺基、伸烯基羰基、伸烯氧基羰基、伸烯基羰氧基、伸烯氧基羰基胺基、伸烯基胺基、伸炔基羰基、伸炔氧基羰基、伸炔基羰氧基、伸炔氧基羰基胺基、伸炔基胺基、芳基羰氧基、芳氧基羰基或脲基。

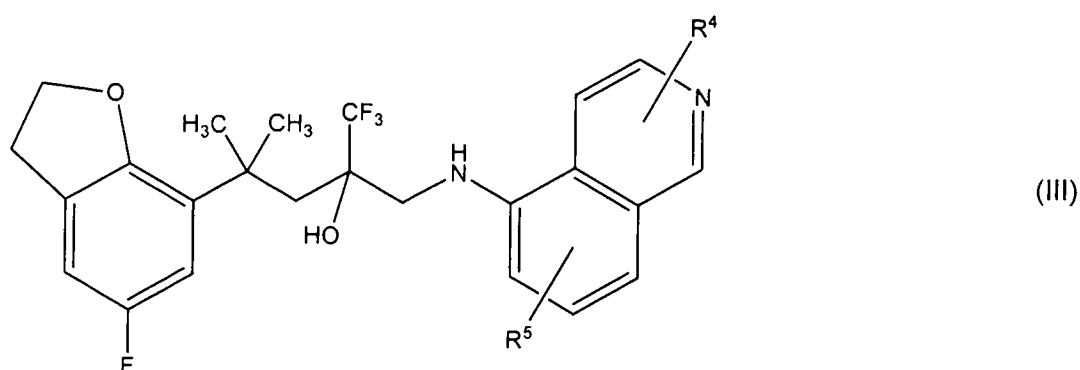
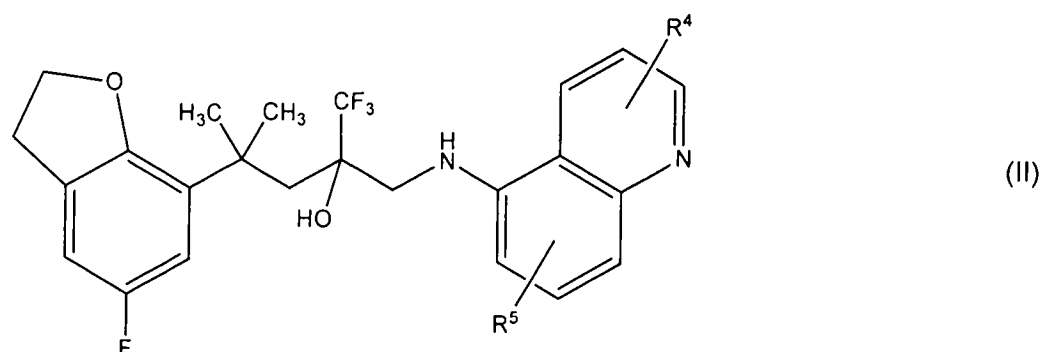
在另一實施例中，A及Q係獨立地選自由經至少一個鹵素原子、氟基、羥基或C₁-C₁₀烷氧基(或者，C₁-C₅烷氧基或C₁-C₃烷氧基)取代之芳基及雜芳基組成之群；R¹、R²及R³係獨立地選自由未經取代及經取代C₁-C₅烷基(較佳為C₁-C₃烷基)組成之群；B為C₁-C₅伸烷基(或者，C₁-C₃烷基)；D為-NH-或-NR'-基團，其中R'為C₁-C₅烷基(較佳為C₁-C₃烷基)；且E為羥基。

在另一實施例中，A包含經鹵素原子取代之二氫苯并咪喃基；Q包含經C₁-C₁₀烷基取代之喹啉基或異喹啉基；R¹及R²係獨立地選自由未經取代及經取代C₁-C₅烷基(較佳為C₁-C₃烷基)組成之群；B為C₁-C₃伸烷基；D為-NH-基團；E為羥基；且R³包含全鹵化之C₁-C₁₀烷基(較佳為全鹵化之C₁-C₅烷基；更佳為全鹵化之C₁-C₃烷基)。

在另一實施例中，A包含經氟原子取代之二氫苯并咪喃基；Q包含經甲基取代之喹啉基或異喹啉基；R¹及R²係獨立地選自由未經取代及經取代C₁-C₅烷基組成之群；B為C₁-C₃伸烷基；D為-NH-基團；E為羥基；且R³包含三氟甲

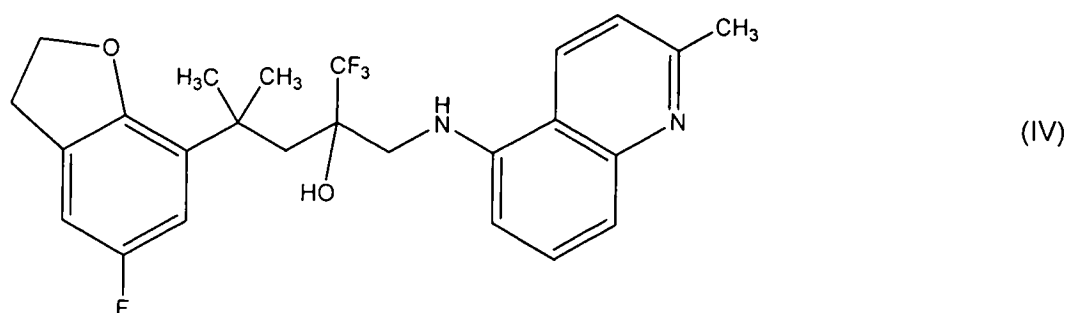
基。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式II或III。



其中， R^4 及 R^5 係獨立地選自由氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_{10} (或者， C_1 - C_5 或 C_1 - C_3)烷氧基、未經取代 C_1 - C_{10} (或者， C_1 - C_5 或 C_1 - C_3)直鏈或支鏈烷基、經取代 C_1 - C_{10} (或者， C_1 - C_5 或 C_1 - C_3)直鏈或支鏈烷基、未經取代 C_3 - C_{10} (或者， C_3 - C_6 或 C_3 - C_5)環烷基及經取代 C_3 - C_{10} (或者， C_3 - C_6 或 C_3 - C_5)環烷基組成之群。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式IV。



例如，美國專利 6,897,224、6,903,215、6,960,581 中揭示了製備式 I、II、III 或 IV 化合物之方法，該等專利係以全文引用之方式併入本文中。另外，在美國專利申請公開案 2006/0116396 (以引用之方式併入本文中) 或 PCT 專利申請案 WO 2006/050998 A1 中亦可發現用於製備該等化合物之其他方法。

具有式 I 之化合物之非限制性實例包括 5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]-2-甲基喹啉、5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]-1-甲基異喹啉、5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]異喹諾-1(2H)-酮、5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]-2,6-二甲基喹啉、5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]-6-氟-2-甲基喹啉、5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]異喹啉、5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]喹啉、5-[4-(2,3-二氫-5-氟-7-苯并呋喃基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]喹啉-2[1H]-酮、6-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]-2-甲基喹啉、8-氟-5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]-2-甲基喹啉、5-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基胺基]-2-甲基異喹諾-1-[2h]-

酮及其對映異構物。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為視情況獨立地經1至3個取代基取代之芳基，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R¹及R²係各自獨立地為氫或C₁-C₅烷基；

(c) R³為三氟甲基；

(d) B為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基或C₂-C₅炔基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為C₁-C₃烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基(oxo)；

(e) D不存在；

(f) E為羥基；且

(g) Q為視情況獨立地經1至3個取代基取代之氮雜吡啶

基，其中Q之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、硝基或胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碲或碲)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自由C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、胺基及三氟甲基組成之群之1至3個取代基取代。

該等化合物之非限制性實例包括1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-4-苯基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-4-苯基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)

戊-2-醇、5-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇及4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基或雜芳基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氟基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞磺或磺)；

(b) R¹及R²各自獨立地為氫或C₁-C₅烷基，或R¹及R²與其

共同連接之碳原子一起形成 C_3-C_8 螺環烷基環；

(c) B為亞甲基或羰基；

(d) R^3 為碳環、雜環基、芳基、雜芳基、碳環- C_1-C_8 烷基、芳基- C_1-C_8 烷基、芳基- C_1-C_8 鹵烷基、雜環基- C_1-C_8 烷基、雜芳基- C_1-C_8 烷基、碳環- C_2-C_8 烯基、芳基- C_2-C_8 烯基、雜環基- C_2-C_8 烯基或雜芳基- C_2-C_8 烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代；

(e) D為-NH-基團；

(f) E為羥基；且

(g) Q包含甲基化苯并噁嗪酮。

該等化合物之非限制性實例包括2-苯甲基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(4-甲基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]噁嗪-6-基)醯胺、2-苯甲基-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(4-甲基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]噁嗪-6-基)醯胺、2-環己基甲基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(4-甲基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]噁嗪-6-基)醯胺、2-環己基甲基-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(4-甲基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]噁嗪-6-基)醯胺及2-環己基甲基-2-羥基-4-甲基戊酸(4-甲基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]噁嗪-6-基)醯胺。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基或雜芳基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成

之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R¹及R²各自獨立地為氫或C₁-C₅烷基，或R¹及R²與其共同連接之碳原子一起形成C₃-C₈螺環烷基環；

(c) R³為三氟甲基；

(d) B為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基或C₂-C₅炔基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為C₁-C₃烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基；

(e) D不存在；

(f) E為羥基；且

(g) Q為經1至3個取代基取代之芳基或雜芳基，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅

炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1 - C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1 - C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1 - C_5 烷醯基胺基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1 - C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1 - C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基取代)、 C_1 - C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自由以下各基團組成之群之1至3個取代基取代： C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、醯基、 C_1 - C_3 矽烷氧基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、羧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、雜芳基、雜環基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基取代)及三氟甲基。

該等化合物之非限制性實例包括2-(3,5-二氟苯甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-聯苯-4-基甲基-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(3,5-二甲基苯甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(3-溴苯甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(3,5-二氟苯甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(3,5-雙-三氟甲基苯甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-

2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(3-氟-2-氟-5-三氟甲基苯基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、4-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]苯甲腈、2-(3,5-二溴苯基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-4-甲基戊-2-醇。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基、雜芳基或C₅-C₁₅環烷基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞砷或

礪)；

(b) R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_1 - C_5 烷基、 C_5 - C_{15} 芳基烷基，或 R^1 及 R^2 與其共同連接之碳原子一起形成 C_3 - C_8 螺環烷基環；

(c) R^3 為三氟甲基；

(d) B為羰基或亞甲基，其視情況獨立地經選自 C_1 - C_5 烷基、羥基及鹵素之1或2個取代基取代；

(e) D不存在；

(f) E為羥基或胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基單取代或雙取代)；且

(g) Q包含吡咯啉、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪、哌啉、1H-吡啉-4-酮、1H-吡啉-2-酮、1H-吡啉-4-亞基胺、1H-喹啉-4-亞基胺、哌喃、四氫哌喃、1,4-二氫雜環庚烷、2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚烷、2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]二氮吡、二氫喹啉、四氫喹啉、5,6,7,8-四氫-1H-喹啉-4-酮、四氫異喹啉、十氫異喹啉、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫-1H-吲哚、吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2-二氫吲哚-3-酮、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪、4H-苯并[1,4]噁嗪、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪、1,2-二氫苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮、3,4-二氫苯并[1,4]噁嗪-4-酮、3H-喹啉-4-酮、3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮、1H-喹啉-4-酮、1H-喹啉-4-酮、1H-[1,5]喹啉-4-酮、5,6,7,8-四氫-1H-[1,5]喹啉-4-酮、2,3-二氫-1H-[1,5]喹啉-4-酮、1,2-二氫吡啉并[3,2-d][1,3]噁嗪-4-酮、吡咯并[3,4-c]吡啉-1,3-二酮、1,2-二氫吡咯并[3,4-c]吡啉-

3-酮或四氫[b][1,4]二氫吡酮基團，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中Q之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、側氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)或C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞磺或磺)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自由以下基團組成之群之1至3個取代基取代：C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷氧基羰基、醯基、芳基、苯甲基、雜芳基、雜環基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)或脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)。

該等化合物之非限制性實例包括2-(2,6-二甲基嗎啉-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3,5-二甲基哌啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2-

甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-2,3-二氫-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(4-氟苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(3-氟苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(4-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-苯基-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,5]噁啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-2,4-二甲基戊基]-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-噻吩-2-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(6-溴苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(4-羥基聯苯-3-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-[5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-羥基苯基]-2-羥

基-4-甲基-2-三氟甲基戊基}-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-羥基-5-噻吩-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-{4-[5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基]-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基}-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-甲基-4-(3-吡啶-3-基苯基)-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、4-甲氧基-3-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基)丁基]苯甲醛、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-噻吩-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-呋喃-3-基-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(4-甲氧基聯苯-3-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-乙醯基-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[3,3,3-三氟-2-(6-氟-4-甲基吡啶-4-基甲基)-2-羥基丙基]-1H-喹啉-4-酮、1-(4-{3-[1-(苯甲氧基亞胺基)乙基]苯基}-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-乙醯基-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-(2-羥基-4-{3-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]苯基}-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-溴-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-(2-羥基-4-{3-[1-(羥基亞胺基)乙基]苯基}-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(3,5-二氟苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(3,5-二甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟

甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-{2-羥基-4-甲基-4-[3-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)苯基]-2-三氟甲基戊基}-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,5]噁啶-4-酮、1-[4-(3-[1,3]二噁烷-2-基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-{4-[3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯基]-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基}-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-2-羥基甲基-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-羥基甲基-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(3-溴苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-6-甲基-1H-喹啉-4-酮、6-氟-1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(2-二氟甲氧基-5-氟苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-(4-聯苯-3-基-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-羥基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(3-異丙氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(3-乙氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(2,5-二甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-

酮、1-[2-羥基-4-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,2-二氫吡啶-3-酮、7-氟-1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-酮、7-氟-1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-(2-羥基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基己基)-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(4-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-H-喹啉-4-酮、1-[4-(3,4-二甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、8-氟-1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、6-氟-1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、7-氟-1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-異丙氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-H-喹啉-4-酮、1-[4-(2-乙氧基-5-氟苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、8-氟-1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、6-氟-1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(5-甲磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-甲基-4-(5-甲基硫基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、7-氟-1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-

三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、3-氟-1-[4-(5-氟-2-甲氧基
 苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5-三氟甲基-1H-吡
 啶-2-酮、1-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-
 基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮、1-[2-
 羥基-4-(2-甲氧基-5-吡啶-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基]-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-羥基-3,5-二甲基苯基)-
 4-甲基-2-三氟甲基戊基]-H-喹啉-4-酮、1-[4-(3-[1,3]二噁
 烷-2-基-4-氟苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹
 啉-4-酮、2-(1,1-二側氧基-2,3-二氫-1H-1λ⁶-苯并[1,4]噻嗪-
 4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-
 醇、2-(2,3-二氫苯并[1,4]噻嗪-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-
 氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1-[4-(5-氟-2-羥基苯
 基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-H-喹啉-4-酮、1-[4-
 (5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-H-
 [1,5]噻啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-
 三氟甲基戊基]-H-喹啉-4-酮、1-[4-(2,4-二甲基苯基)-2-羥
 基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(4-氟-2-
 甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-H-喹啉-4-
 酮、1-[4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基
 戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-(4-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基-
 2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-1H-喹啉-4-酮、1-[4-(5-
 氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,2-二
 氫吡啶-3-酮、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-
 (1-側氧基-2,3-二氫-1H-1λ⁴-苯并[1,4-]噻嗪-4-基甲基)戊-2-

醇、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-2-羥基甲基-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-酮、1-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-羥基-5-吡啶-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮及1-[2-羥基-4-(2-羥基-5-吡啶-5-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-喹啉-4-酮。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中A、 R^1 、 R^2 、B、D、E及Q具有上文剛剛揭示之含義，且 R^3 為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、碳環、雜環基、芳基、雜芳基、碳環- C_1 - C_8 烷基、羧基、烷氧基羰基、芳基- C_1 - C_8 烷基、芳基- C_1 - C_8 鹵烷基、雜環基- C_1 - C_8 烷基、雜芳基- C_1 - C_8 烷基、碳環- C_2 - C_8 烯基、芳基- C_2 - C_8 烯基、雜環基- C_2 - C_8 烯基或雜芳基- C_2 - C_8 烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中 R^3 之各取代基獨立地為 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、苯基、 C_1 - C_5 烷氧基、苯氧基、 C_1 - C_5 烷醯基、芳醯基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、 C_1 - C_5 烷醯氧基、胺基羰氧基、 C_1 - C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1 - C_5 二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、 C_1 - C_5 烷基胺基羰基、 C_1 - C_5 二烷基胺基羰基、 C_1 - C_5 烷醯基胺基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_5 烷基磺醯基胺基、 C_1 - C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1 - C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況

獨立地經 C_1 - C_5 烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基取代)、 C_1 - C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)，其中 R^3 不可為三氟甲基。

在另一實施例中，該至少一種 DIGRA 具有式 I，其中：

(a) A 為芳基、雜芳基或 C_5 - C_{15} 環烷基，其各自視情況獨立地經 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群： C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_1 - C_3 烷醯基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_2 - C_5 烯氧基、 C_2 - C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1 - C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1 - C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1 - C_5 烷醯基胺基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1 - C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1 - C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1 - C_5 烷基取代)、 C_1 - C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R^1 及 R^2 係各自獨立地為氫或 C_1 - C_5 烷基，或 R^1 及 R^2 與其共同連接之碳原子一起形成 C_3 - C_8 螺環烷基環；

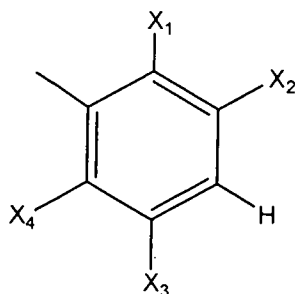
(c) R^3 為三氟甲基；

(d) B 為羰基；

(e) D為-NH-基團；

(f) E為羥基；且

(g) Q包含具有下式之視情況經取代之苯基：



其中X₁、X₂、X₃及X₄係各自獨立地選自由以下各基團組成之群：氫、鹵素、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)、C₁-C₅烷醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅醯氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅胺甲醯氧基、脲、芳基及胺基(其中氮原子可獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)，且其中該芳基視情況經一或多個羥基或C₁-C₅烷氧基取代，且其中脲基之任一氮原子可獨立地經C₁-C₅烷基取代；或Q為芳族5至7員單環，在該環中具有1至4個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子，其視情況獨立地經選自由以下各基團組成之群之1至3個取代基取代：氫、鹵素、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)、C₁-C₅烷醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅醯氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅胺甲醯氧基、脲、芳基(視情況經一或多個羥基或C₁-C₅

烷氧基取代)及胺基(其中氮原子可獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代),且其中脲基之任一氮原子可獨立地經C₁-C₅烷基取代。

該等化合物之非限制性實例包括4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(3,5-二氟-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(3-氟-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(2-氟-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(2,6-二氟-嘓啶-4-基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(2,6-二氟-吡啶-4-基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(2,3-二氟-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(3,5-二甲基-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(2,5-二氟-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(3-溴-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(3,5-二氟-苯基)-醯胺、4-(5-氟-2-羥基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸(3,5-二溴-苯基)-醯胺。

在另一實施例中,該至少一種DIGRA具有式I,其中:

(a) A為芳基或雜芳基,其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代,該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成

之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R¹及R²係各自獨立地為氫或C₁-C₅烷基；

(c) R³為C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、碳環、雜環基、芳基、雜芳基、碳環-C₁-C₈烷基、芳基-C₁-C₈烷基、芳基-C₁-C₈鹵烷基、雜環基-C₁-C₈烷基、雜芳基-C₁-C₈烷基、碳環-C₂-C₈烯基、芳基-C₂-C₈烯基、雜環基-C₂-C₈烯基或雜芳基-C₂-C₈烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中R³之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、苯基、C₁-C₅烷氧基、苯氧基、C₁-C₅烷醯基、芳醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺

基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)或 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞磺或磺)，其中 R^3 不可為三氟甲基；

(d) B為 C_1-C_5 伸烷基、 C_2-C_5 伸烯基或 C_2-C_5 伸炔基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為 C_1-C_3 烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基；

(e) D不存在；

(f) E為羥基；且

(g) Q包含視情況獨立地經1至3個取代基取代之氮雜吡啶基，其中Q之各取代基獨立地為 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、 C_1-C_5 烷醯氧基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)或 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化

成亞砜或砜)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、胺基或三氟甲基之1至3個取代基取代。

該等化合物之非限制性實例包括1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、1,1,1-三氟-4-(3-氟苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-4-苯基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡

啉-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-
 4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啉-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-
 三氟-4-甲基-4-苯基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啉-2-基甲基)
 戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并
 [3,2-c]吡啉-2-基甲基)戊-2-醇、5-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-
 1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啉-2-基甲基)丁基]苯
 酚、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并
 [2,3-c]吡啉-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧
 基苯基)-4-甲基-2-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啉-2-基甲
 基)戊-2-醇、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(3-甲
 基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啉-2-基甲基)丁基]苯酚、5-氟-2-
 [4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啉-
 2-基甲基)丁基]戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2,3-二氫苯并
 呋喃-7-基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啉-2-基甲基)戊-
 2-醇、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并
 [2,3-c]-[3-甲基吡啉]-2-基甲基)丁基]苯酚、4-氟-2-[4,4,4-
 三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]-[2-氟吡啉]-
 2-基甲基)丁基]苯酚及4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲
 基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]-[2-三氟甲基吡啉]-2-基甲基)丁基]
 苯酚。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基或雜芳基，其各自視情況獨立地經1至3個
 取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成
 之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯

基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R^1 及 R^2 係各自獨立地為氫或 C_1-C_5 烷基，或 R^1 及 R^2 與其共同連接之碳原子一起形成 C_3-C_8 螺環烷基環；

(c) R^3 為三氟甲基；

(d) B為 C_1-C_5 伸烷基、 C_2-C_5 伸烯基或 C_2-C_5 伸炔基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為 C_1-C_3 烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基；

(e) D不存在；

(f) E為羥基；且

(g) Q包含視情況獨立地經1至3個取代基取代之雜芳基，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群： C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_1-C_3 烷醯基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、

芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞磺或磺)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自由以下各基團組成之群之1至3個取代基取代：C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、醯基、C₁-C₃矽烷氧基、C₁-C₅烷氧基羰基、羧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、雜芳基、雜環基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)或三氟甲基。

該等化合物之非限制性實例包括4-環己基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、4-嘧啶-5-基-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、4-嘧啶-5-基-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(3-甲基-

1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、2-(4,6-二甲基-
 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲
 氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(5,7-二甲基-1H-吡咯并[2,3-
 c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲
 基戊-2-醇、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三
 氟甲基戊基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-腈、1,1,1-三氟-4-
 (5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]
 吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯
 基)-4-甲基-2-(4-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-
 2-醇、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲
 基戊基]-4-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-腈、2-[4-(5-氟-2-
 甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡咯并
 [2,3-c]吡啶-5-腈、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲
 基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-腈、1,1,1-三
 氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(5H-吡咯并[3,2-d]噻
 啶-6-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-
 4-甲基-2-噻吩并[2,3-d]噻嗪-2-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三
 氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(5H-吡咯并[3,2-c]噻
 嗪-6-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-
 4-甲基-2-(2-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]噻啶-6-基甲基)戊-2-
 醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并
 [2,3-d]噻嗪-2-基甲基)戊-2-醇、2-(4,6-二甲基-H-吡咯并
 [3,2-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-
 甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-(4,6-二甲

基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-醇、2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-腈、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(5H-吡咯并[3,2-c]-噁嗪-6-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(5H-吡咯并[3,2-c]噁嗪-6-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(1-H-吡咯并[2,3-d]噁嗪-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(7-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、2-(5,7-二氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(5-異丙氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(7-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-三氟-4-甲基-2-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(5-異丙氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(7-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(5-哌啶-1-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(5-嗎啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(5-哌啶-1-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-(5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-醇、2-(5-苯甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(5-苯甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、

1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-[5-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基]戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(5-氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(6-氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(5-氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(5-甲基氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、7-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-鎘氯化物、6-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-鎘氯化物、4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-4-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(6-氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基甲基戊-2-醇、2-苯并[b]噻吩-2-基甲基-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-噻

吩并[2,3-c]吡啶-2-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-吡啶-1-基甲基-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,4-二甲基-1-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基戊-2-醇、4-(5-氟-2-甲基苯基)-2,4-二甲基-1-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基甲基-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基-2,4-二甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2-甲基苯基)-1-呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基-2,4-二甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-4-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、2-(3-二甲基胺基甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基甲基-4-甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基甲基戊-2-

醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-噻吩并
 [3,2-c]吡啶-2-基甲基戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-
 7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲基戊-
 2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-吡咯并
 [3,2-b]吡啶-1-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基
 苯基)-4-甲基-2-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲基戊-2-醇、4-
 氟-2-(4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-噻吩并[3,2-c]吡啶-
 2-基甲基丁基)苯酚、4-氟-2-(4,4,4-三氟-3-呋喃并[3,2-c]吡
 啶-2-基甲基-3-羥基-1,1-二甲基丁基)苯酚、4-氟-2-(4,4,4-
 三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基甲基丁
 基)苯酚、2-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲
 基戊基]-1H-吡啶-6-甲酸、2-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-
 4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-6-甲酸二甲基醯胺、{2-
 [4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-
 吡啶-6-基}嗎啉-4-基甲酮、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥
 基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-6-甲酸二甲基醯胺、
 {2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基]-1H-吡啶-6-基}嗎啉-4-基甲酮、2-[4-(5-氟-2-羥基苯
 基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-6-甲酸醯
 胺、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲
 基戊基]-1H-吡啶-6-甲酸醯胺、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-
 1,1-二甲基-3-(5-硝基-1H-吡啶-2-基甲基)丁基]苯酚、2-[4-
 (5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-
 吡啶-6-腈、2-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟

甲基戊基]-1H-吡啶-6-腈、N-{2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-
 羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺、
 1,1,1-三氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(7-氟-4-甲基-1H-吡
 啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、5-氟-2-[4,4,4-三氟-3-(7-氟-
 4-甲基-1H-吡啶-2-基甲基)-3-羥基-1,1-二甲基丁基]苯酚、
 2-[4-(3-[1,3]二氧戊環-2-基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲
 基戊基]-1H-吡啶-5-腈、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-
 4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸-2-三甲矽烷基乙
 酯、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基
 戊基]-1H-吡啶-5-甲酸、2-[4-(4-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-
 甲基-2-三氟甲基戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈、{2-[4-(5-氟-
 2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-
 5-基}哌啶-1-基甲酮、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-
 甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸甲基醯胺、{2-[4-
 (5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-
 吡啶-5-基}吡咯啶-1-基甲酮、1-{2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯
 基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]1H-吡啶-5-羥基}哌啶-
 4-酮、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲
 基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸(2-羥基乙基)醯胺、{2-[4-(5-氟-2-
 甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-
 基}(4-羥基哌啶-1-基)甲酮、{2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-
 羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}(3-羥基吡咯
 啶-1-基)甲酮、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-
 三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸氨基甲基醯胺、2-[4-(5-氟-

2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸(2-二甲基氨基乙基)醯胺、{2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮、({2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-羧基}胺基)乙酸甲酯、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸胺甲醯基甲基醯胺、4-({2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-羧基}胺基)丁酸甲酯、({2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-羧基}胺基)乙酸、4-({2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-羧基}胺基)丁酸、2-[4-(3-二甲基氨基甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-腈、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(5-三氟甲基-1H-吡啶-2-基)甲基]苯酚、2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈、2-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈、2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸、2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸醯胺、2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸二甲基醯胺、2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-

5-甲酸氰基甲基醯胺、{2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}吡咯啉-1-基甲酮、{2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}嗎啉-4-基甲酮、2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-甲酸醯胺、{2-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}嗎啉-4-基甲酮、2-(4-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-4-甲基-1H-吡啶-6-腈、1,1,1-三氟-4-甲基-4-苯基-2-喹啉-4-基甲基己-2-醇、2-[2-羥基-4-甲基-4-(5-甲基硫基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、7-(4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-喹啉-4-基甲基丁基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-腈、2-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(2-羥基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-(5-甲基硫基-1H-吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、2-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-甲基硫基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-磺酸二甲基醯胺、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-(5-苯基-1H-吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、2-[4-(5-第三丁基-2-羥基苯基)-2-

羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(2-羥基-5-異丙基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(2-羥基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(5-羥基-2,4-二甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[4-(5-第三丁基-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[4-(5-第三丁基-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1-甲基-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1-甲基-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(2-羥基-5-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈、1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基-4-鄰甲苯基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基-4-間甲苯基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(2-氟苯基)-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(2-氟苯基)-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(3-氟苯基)-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(3-氟苯基)-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟苯基)-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(4-氟苯基)-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、3-(4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-喹啉-4-基甲基丁基)苯酚、1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基-4-(2-三氟

甲基苯基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲
 基-4-(4-三氟甲基苯基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹
 啉-4-基甲基-4-(4-三氟甲基苯基)戊-2-醇、4-(3-氟苯基)-
 1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(3-氟
 苯基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、4-(4-
 二甲基胺基苯基)-1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基
 戊-2-醇、4-聯苯-3-基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基
 戊-2-醇、4-(3-溴苯基)-1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-
 4-甲基戊-2-醇、4-(2-二氟甲氧基-5-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-
 (1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-聯苯-3-基-1,1,1-三
 氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(4-二甲基胺
 基苯基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、2-[4-
 (5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,6-二
 氫吡咯并[2,3-c]吡啶-5-酮、2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥
 基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-6-甲基-1,6-二氫吡咯并[2,3-c]
 吡啶-5-酮、2-[4-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟
 甲基戊基]-4-甲基-1,4-二氫吡咯并[3,2-b]吡啶-5-酮、1,1,1-
 三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]
 吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-
 羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5-甲基-1,5-二氫吡咯并[3,2-
 c]吡啶-6-酮、2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三
 氟甲基戊基]-1,3a-二氫吡咯并[3,2-c]吡啶-6-酮、2-[4-(5-
 氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,7-二氫
 吡咯并[3,2-c]吡啶-4,6-二酮、6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥

基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1,7-二氫吡咯并[2,3-d]
 嘧啶-2,4-二酮、2-[4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥
 基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,6-二氫吡咯并[2,3-c]吡啶-5-
 酮、2-[4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-
 三氟甲基戊基]-6-甲基-1,6-二氫吡咯并[2,3-c]吡啶-5-酮、
 2-[4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟
 甲基戊基]-1,4-二氫吡咯并[3,2-b]吡啶-5-酮、2-[4-(5-氯-
 2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-
 4-甲基-1,4-二氫吡咯并[3,2-b]吡啶-5-酮、2-[4-(5-氯-2,3-
 二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,5-
 二氫吡咯并[3,2-c]吡啶-6-酮、2-[4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋
 喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5-甲基-1,5-二氫
 吡咯并[3,2-c]吡啶-6-酮、4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-
 1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-
 基甲基)-4-甲基戊-2-醇、2-[4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-
 基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,7-二氫吡咯并[3,2-
 c]吡啶-4,6-二酮、6-[4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥
 基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1,7-二氫吡咯并[2,3-d]
 嘧啶-2,4-二酮、2-[4-(3-二甲基胺基甲基苯基)-2-羥基-4-甲
 基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-腈、1,1,1-三氟-2-(1H-吡
 啶-2-基甲基)-4-甲基-4-(3-嗎啉-4-基甲基苯基)戊-2-醇、
 1,1,1-三氟-4-甲基-4-(3-嗎啉-4-基甲基苯基)-2-(1H-吡咯并
 [2-,3-d]噻嗪-2-基甲基)戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氯-2-甲基
 苯基)-4-甲基-2-(5-嗎啉-4-基甲基-1H-吡啶-2-基甲基)戊-2-

醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(5-嗎啉-4-基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、{2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}苯基甲酮、{2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基}苯基甲酮、{2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-基}呋喃-2-基甲酮、{2-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基}呋喃-2-基甲酮、1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基-4-吡啶-2-基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-甲基-4-吡啶-4-基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、2-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-[3-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基丁基]-4-氟苯酚、1,1,1-三氟-4,4-二甲基-5-苯基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-吡啶-4-基甲基戊-2-醇、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-(2-氟吡啶-4-基甲基)-3-羥基-1,1-二甲基丁基]苯酚、2-[3-(2-溴吡啶-4-基甲基)-4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基丁基]-4-氟苯酚、2-(6,8-二甲基喹啉-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基戊-2-醇、4-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]吡啶-2-腈、2,6-二氟-4-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]菸鹼腈、4-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]喹啉-2-醇、2,6-二氟-4-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-

4-甲基-2-三氟甲基戊基]菸鹼脞、2-(2-氯-8-甲基喹啉-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(2,6-二氯喹啉-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-[3-(2-氯-8-甲基喹啉-4-基甲基)-4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基丁基]-4-氟苯酚、2-[3-(2,6-二氯喹啉-4-基甲基)-4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基丁基]-4-氟苯酚、4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-醇、2-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(3-氟苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(4-氟苯基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-喹啉-4-基甲基戊-2-醇、2-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基戊-2-醇、2-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基-4-間甲苯基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(2-甲基喹啉-4-基甲基)戊-2-醇、4-氟-2-(4,4,4-三氟-3-羥基-1,1,1-二甲基-3-喹啉-4-基甲基丁基)苯酚、4-氟-2-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(2-甲基喹啉-4-基甲基)丁基]苯酚、2-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(7-甲基喹啉-4-基甲基)戊-2-醇、2-[3-(2,6-二甲基吡啶-4-基甲基)-4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基丁基]-5-氟苯酚及2-(5,7-二甲基喹啉-4-基甲基)-1,1,1-三氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-醇。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基或雜芳基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R¹及R²係各自獨立地為氫或C₁-C₅烷基；

(c) R³為氫、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、碳環、雜環基、芳基、雜芳基、碳環-C₁-C₈烷基、羧基、烷氧基羰基、芳基-C₁-C₈烷基、芳基-C₁-C₈鹵烷基、雜環基-C₁-C₈烷基、雜芳基-C₁-C₈烷基、碳環-C₂-C₈烯基、芳基-C₂-C₈烯基、雜環基-C₂-C₈烯基或雜芳基-C₂-C₈烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中R³之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、苯基、C₁-C₅烷氧基、苯氧基、C₁-C₅烷醯基、芳醯

基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、 C_1-C_5 烷醯氧基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、 C_1-C_5 烷基胺基羰基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞磺或磺)，其中 R^3 不可為三氟甲基；

(d) B為 C_1-C_5 伸烷基、 C_2-C_5 伸烯基或 C_2-C_5 伸炔基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為 C_1-C_3 烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基；

(e) D不存在；

(f) E為羥基；且

(g) Q包含視情況獨立地經1至3個取代基取代之雜芳基，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群： C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_1-C_3 烷醯基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5

二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氟基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞砷或砷)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自由以下各基團組成之群之1至3個取代基取代：C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、醯基、C₁-C₃矽烷氧基、C₁-C₅烷氧基羰基、羧基、鹵素、羥基、側氧基、氟基、雜芳基、雜環基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)或三氟甲基。

該等化合物之非限制性實例包括2-環丙基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊酸、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊酸甲酯、2-環丙基-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-環丙基-4-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、2-環丙基-4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-環丙基-4-甲基-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,4-二甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡

咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,2,5-三甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、2-環己基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、2-環戊基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)庚-4-醇、2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,5,5-三甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)庚-4-醇、1,1-二氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、1-環己基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,2,5-三甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、2-環丁基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,6,6-三甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)庚-4-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-1-烯-3-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-1-炔-3-醇、1-氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、2,2-二氟-5-(5-氟-2-甲氧基

苯基)-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、2-氟-5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、2-氟-5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-1-烯-3-醇、1,1,1-三氟-5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-苯基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、5-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,2,5-三甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-2,2,5-三甲基-3-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基甲基己-3-醇、1,1-二氟-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,2,5-三甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、2-(1-氟環丙基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、2-(1-氟環丙基)-4-(4-氟苯基)-4-甲基-1-喹啉-4-基戊-2-醇、2-[4,4-二氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)丁基]-4-氟苯酚、5-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-2,5-二甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-2,2,5-三甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)己-

3-醇、4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1-二氟-4-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1-二氟-4-甲基-2-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基甲基戊-2-醇、5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,2,5-三甲基-3-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-2,2,5-三甲基-3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,5-二甲基-3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,5-二甲基-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-2,2,5-三甲基-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-2,5-二甲基-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-5-甲基-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、4-(5-氟-2-甲基苯基)-2,4-二甲基-1-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1-二氟-4-甲基-2-(6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-醇、5-(5-氟-2-甲基苯基)-2,5-二甲基-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-甲基-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、4-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,4-二甲基-1-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)戊-2-醇、1,1-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)戊-2-

醇、5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2,5-二甲基-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)己-3-醇、2-(5-溴-1H-吡啶-2-基甲基)-1,1-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基戊-2-醇及2-[2-二氟甲基-2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈。

在另一個實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基或雜芳基，各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：
 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_1-C_3 烷醯基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞碲或碲)；

(b) R^1 及 R^2 各自獨立地為 C_1-C_5 烷基，其中一或兩者係獨立地經羥基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情

況氧化成亞碲或碲)、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)取代；

(c) R^3 為氫、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、碳環、雜環基、芳基、雜芳基、碳環- C_1-C_8 烷基、羧基、烷氧基羰基、芳基- C_1-C_8 烷基、芳基- C_1-C_8 鹵烷基、雜環基- C_1-C_8 烷基、雜芳基- C_1-C_8 烷基、碳環- C_2-C_8 烯基、芳基- C_2-C_8 烯基、雜環基- C_2-C_8 烯基或雜芳基- C_2-C_8 烯基，各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中 R^3 之各取代基獨立地為 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_3-C_8 環烷基、苯基、 C_1-C_5 烷氧基、苯氧基、 C_1-C_5 烷醯基、芳醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、 C_1-C_5 烷醯氧基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、 C_1-C_5 烷基胺基羰基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞碲或碲)；

(d) B 為 C_1-C_5 伸烷基、 C_2-C_5 伸烯基或 C_2-C_5 伸炔基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為 C_1-C_3 烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基；

(e) D 不存在；

(f) E 為羥基；且

(g) Q 包含視情況獨立地經 1 至 3 個取代基取代之雜芳基，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：
 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_1-C_3 烷醯基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞磺或磺)，其中 Q 之各取代基視情況獨立地經選自由以下各基團組成之群之 1 至 3 個取代基取代：
 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、醯基、 C_1-C_3 矽烷氧基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、羧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、雜芳基、雜環基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)或三氟甲基。

在另一實施例中，該至少一種 DIGRA 具有式 I，其中：

(a) A 為芳基、雜芳基、雜環基或 C_3-C_8 環烷基，其各自視情況獨立地經 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群： C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-

C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R¹及R²係各自獨立地為氫、C₁-C₅烷基、C₅-C₁₅芳基烷基，或R¹及R²與其共同連接之碳原子一起形成C₃-C₈螺環烷基環；

(c) B為羰基或亞甲基，其視情況獨立地經選自由C₁-C₃烷基、羥基及鹵素組成之群之1或2個取代基取代；

(d) R³為三氟甲基；

(e) D不存在；

(f) E為羥基或胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)；且

(g) Q包含與5至7員雜芳基環或雜環稠合之5至7員雜環，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中Q之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、

C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、側氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)或C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碲或碲)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自由以下各基團組成之群之1至3個取代基取代：C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷氧基羰基、醯基、芳基、苯甲基、雜芳基、雜環基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)及脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)或三氟甲基，其中Q不可為1H-[1,5]噁啶-4-酮。

該等化合物之非限制性實例包括4-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲

基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]哌啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]哌啶-4-酮、4-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、1-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]哌啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]哌啶-4-酮、4-[2-羥基-4-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[4-(3-溴-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(2-羥基-3-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[4-(3-溴-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、3-溴-1-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]哌啶-4-酮、6-氟-4-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、6-溴-4-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、3-氟-1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]哌啶-4-酮、1-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-

1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-[1,7]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-[1,7]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-羥基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-3-甲基-1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,8]噻啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,7]噻啉-4-酮、4-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-酮、4-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁唑并[4,5-b]吡啶-7-酮、4-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-呋喃并[3,2-b]吡啶-7-酮、7-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-7H-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-酮、4-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噁唑并[5,4-b]吡啶-7-酮、4-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻唑并[5,4-b]吡啶-7-酮、7-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-7H-呋喃并[2,3-b]吡啶-4-酮、4-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,4-二氫吡咯并[3,2-b]吡啶-7-酮、1-[4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5,6,7,8-四氫-1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-

三氟甲基戊基]-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1H-[1,6]喹啉-4-酮、1-
 [4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基]-1H-[1,8]喹啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二
 氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,7]喹啉-
 4-酮、4-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-
 基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4-H-噻唑并[4,5-b]吡啉-7-
 酮、4-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟
 甲基戊基]-4H-噻唑并[4,5-b]吡啉-7-酮、4-[2-羥基-4-(5-甲
 烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基]-4H-呋喃并[3,2-b]吡啉-7-酮、7-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-
 7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-7H-噻吩并[2,3-b]吡
 啉-4-酮、4-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-
 基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻唑并[5,4-b]吡啉-7-酮、
 4-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-4-甲
 基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻唑并[5,4-b]吡啉-7-酮、7-[4-
 (2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-
 7H-呋喃并[2,3-b]吡啉-4-酮、4-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-
 基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1,4-二氫吡咯并[3,2-
 b]吡啉-7-酮、1-[2-羥基-4-(5-甲烷磺醯基-2,3-二氫苯并呋
 喃-7-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5,6,7,8-四氫-1H-[1,6]喹
 啉-4-酮、1-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-
 三氟甲基戊基]-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1H-[1,6]喹啉-4-酮、1-
 [4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基]-5-甲基-5,6,7,8-四氫-1H-[1,5]喹啉-4-酮、1-[4-(2,3-二

氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5-甲
 基-5,6,7,8-四氫-1H-[1,5]噻啉-4-酮、4-[2-羥基-4-(4-甲氧
 基聯吡啶基-3-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并
 [3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-吡啶-3-基苯
 基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、
 4-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-噻啉-5-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲
 基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(2-甲氧
 基-5-噻吩-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并
 [3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(4-羥基聯吡啶基-3-基)-4-
 甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-
 羥基-4-(2-羥基-5-吡啶-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(2-羥基-5-噻
 啉-5-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡
 啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(2-羥基-5-噻吩-3-基苯基)-4-甲基-2-
 三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、1-[2-羥基-4-
 (4-甲氧基聯吡啶基-3-基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-
 [1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-吡啶-3-基苯基)-
 4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-
 (2-甲氧基-5-噻啉-5-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-
 [1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-甲氧基-5-噻吩-3-基苯基)-
 4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-
 (2-甲氧基-5-噻吩-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-
 [1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-羥基-5-吡啶-3-基苯基)-4-
 甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-

羥基-5-嘧啶-5-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、1-[2-羥基-4-(2-羥基-5-噻吩-3-y 苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、5-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5H-吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-酮、1-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶并[2,3-d]噻啉-4-酮、5-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-5H-吡啶并[3,2-c]噻啉-8-酮、4-[4-(2-氟甲氧基-3-甲基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、3-氟-1-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、4-(4-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-6-溴-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-(4-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-6-氟-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、6-氟-4-[2-羥基-4-甲基-4-(5-吡啶-3-基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、1-(4-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基)-3-氟-1H-[1,6]噻啉-4-酮、6-氟-4-[2-羥基-4-甲基-4-(5-嘧啶-5-基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、3-氟-1-[2-羥基-4-甲基-4-(5-嘧啶-5-基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、3-氟-1-[2-羥基-4-甲基-4-(5-吡啶-3-基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、4-[2-羥基-4-甲基-4-(5-嘧啶-5-基-2,3-二氫

苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-
 酮、1-[2-羥基-4-甲基-4-(5-噻啉-5-基-2,3-二氫苯并呋喃-
 7-基)-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、6-氯-4-[2-羥
 基-4-(2-甲氧基-5-吡啶-3-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、6-氯-4-[2-羥基-4-(2-甲氧
 基-5-噻啉-5-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并
 [3,2-b]吡啶-7-酮、6-氯-4-[2-羥基-4-(2-羥基-5-吡啶-3-基
 苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-
 酮、6-氯-4-[2-羥基-4-(-2-羥基-5-噻啉-5-基苯基)-4-甲基-
 2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-(4-聯苯-
 3-基-2-羥基-4-甲基-2-三氟-甲基戊基)-6-氯-4H-噻吩并
 [3,2-b]吡啶-7-酮、4-(4-聯苯-3-基-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲
 基戊基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、3-氯-1-{4-[5-(5-氯
 吡啶-3-基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基]-2-羥基-4-甲基-2-三氟
 甲基戊基}-1H-[1,6]噻啉-4-酮、6-氯-4-{4-[5-(2,6-二甲基
 吡啶-4-基)-2-甲氧基苯基]-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊
 基}-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、4-[2-羥基-4-(2-羥基-5-
 吡啶-2-基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]
 吡啶-7-酮、6-氯-4-[2-羥基-4-甲基-4-(5-吡啶-2-基-2,3-二
 氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡
 啶-7-酮、3-氯-1-[2-羥基-4-甲基-4-(5-噻啉-2-基-2,3-二氫
 苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啉-4-酮、5-
 {7-[3-(6-氯-7-側氧基-7H-噻吩并[3,2-b]吡啶-4-基甲基)-
 4,4,-4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基丁基]-2,3-二氫苯并呋喃-5-

基}菸鹼脲、4-{4-甲氧基-3-[4,4,4-三氟-3-羥基-1,1-二甲基-3-(7-側氧基-7H-噻吩并[3,2-b]吡啶-4-基甲基)丁基]苯基}吡啶-2-脲、6-氟-4-{4-[5-(2-氟-6-甲基吡啶-4-基)-2-甲氧基苯基]-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基}-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮、3-氟-1-{2-羥基-4-[5-(1H-咪唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基]-4-甲基-2-三氟甲基戊基}-1H-[1,6]噻啶-4-酮、6-氟-4-[2-羥基-4-甲基-4-(5-嗎啉-4-基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-酮及1-[2-羥基-4-甲基-4-(5-哌啶-1-基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-三氟甲基戊基]-1H-[1,6]噻啶-4-酮。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中A、B、D、E、R¹及R²具有上文剛剛揭示之含義，且R³為氫、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、碳環、雜環基、芳基、雜芳基、碳環-C₁-C₈烷基、羧基、烷氧基羰基、芳基-C₁-C₈烷基、芳基-C₁-C₈鹵烷基、雜環基-C₁-C₈烷基、雜芳基-C₁-C₈烷基、碳環-C₂-C₈烯基、芳基-C₂-C₈烯基、雜環基-C₂-C₈烯基或雜芳基-C₂-C₈烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中R³之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、苯基、C₁-C₅烷氧基、苯氧基、C₁-C₅烷醯基、芳醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、C₁-C₅烷基胺基磺

醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)，其中 R^3 不可為三氟甲基。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基、雜芳基、雜環基或 C_3-C_8 環烷基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群： C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_1-C_3 烷醯基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R^1 及 R^2 係各自獨立地為氫或 C_1-C_5 烷基；

(c) R^3 為三氟甲基；

(d) B為C₁-C₅伸烷基、C₂-C₅伸烯基或C₂-C₅伸炔基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為C₁-C₃烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基；

(e) D不存在；

(f) E為羥基；且

(g) Q包含視情況經1至3個取代基取代之吡啶基，其中Q之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)或C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞砷或砷)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自由C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、胺基及三氟甲基組成之群之1至3個取代基取代。

該等化合物之非限制性實例包括4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-甲基-4-吡啶-2-基

戊-2-醇、4-(2,3-二氫-5-氟基苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基-甲基)-4-甲基戊-2-醇、4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基-甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-(1H-吡啶-2-基-甲基)-4-甲基戊-2-醇、1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基-甲基)-4-甲基-4-(5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)戊-2-醇、4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基-甲基)-4-甲基戊-2-醇、2-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[4-(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[4-(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、2-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈、2-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-5-腈、4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-2-(7-氟-1H-吡啶-2-基-甲基)-4-甲基戊-2-醇、1-[4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-2-羥基-4-甲基-2-三氟甲基戊基]-1H-吡啶-3-腈、4-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1,1-三氟-4-甲基-2-(5-三氟甲基-1H-吡啶-2-基-甲基)戊-2-醇及1,1,1-三氟-2-(1H-吡啶-2-基-甲基)-4-甲基-4-噻吩-3-基戊-2-醇。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基或雜芳基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯

基、 C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞磺或磺)；

(b) R^1 及 R^2 係各自獨立地為氫或 C_1-C_5 烷基，或 R^1 及 R^2 與其共同連接之碳原子一起形成 C_3-C_8 螺環烷基環；

(c) R^3 為碳環、雜環基、芳基、雜芳基、碳環- C_1-C_8 烷基、羧基、烷氧基羰基、芳基- C_1-C_8 烷基、芳基- C_1-C_8 鹵烷基、雜環基- C_1-C_8 烷基、雜芳基- C_1-C_8 烷基、碳環- C_2-C_8 烯基、芳基- C_2-C_8 烯基、雜環基- C_2-C_8 烯基或雜芳基- C_2-C_8 烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中 R^3 之各取代基獨立地為 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_3-C_8 環烷基、苯基、 C_1-C_5 烷氧基、苯氧基、 C_1-C_5 烷醯基、芳醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、 C_1-C_5 烷醯氧基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、 C_1-C_5 烷基胺基羰基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯

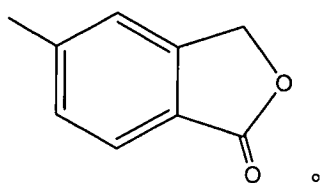
基胺基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(d) B為亞甲基或羰基；

(e) D為-NH-基團；

(f) E為羥基；且

(g) Q包含以下基團：



該等化合物之非限制性實例包括2-苯甲基-2-羥基-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-4-甲基-2,4-二苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-4-甲基-2-苯乙基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-2-(3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-環己基甲基-2-羥基-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、

2-(4-第三丁基苯甲基)-2-羥基-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-聯苯-4-基甲基-2-羥基-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-4-甲基-2-萘-2-基甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-2-(3-羥基苯甲基)-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-4-甲基-2-(2-甲基-2-苯基丙基)-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-苯甲基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-環己基甲基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-環己基甲基-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-環己基甲基-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(2-甲基-2-苯基丙基)戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2-氯-6-氟苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3-氟苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2-氟苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3,4-二氟苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2-氯-6-氟苯甲

基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3-氟苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2-氟苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3,4-二氟苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(4-氟苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(3-甲基苯甲基)戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(4-氟苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(3-甲基苯甲基)戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3,5-二氟苯基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(2-甲基苯甲基)戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3,5-二甲基苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2,5-二氟苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2,5-二氟苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(2-甲基苯甲基)

戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3,5-二
 甲基苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側
 氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(3-氯苯甲基)-4-
 (5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫
 異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-2-
 [2-(4-甲氧基苯基)乙基]-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異
 苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-2-(2-
 甲氧基苯甲基)-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-
 5-基)醯胺、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-苯乙
 基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2-氯
 苯甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧
 基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-羥基苯基)-
 2-羥基-4-甲基-2-苯乙基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋
 喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-2-[2-(4-羥基苯
 基)乙基]-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)
 醯胺、2-(2-氯苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基
 戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-(5-氟-2-
 羥基苯基)-2-羥基-2-(2-羥基苯甲基)-4-甲基戊酸(1-側氧
 基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2-溴苯甲基)-4-(5-
 氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫
 異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(2-溴苯甲基)-4-(5-氟-2-羥基苯
 基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-
 基)醯胺、2-(5-氟-2-甲氧基苯甲基)-2-羥基-4-甲基-4-苯基
 戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(5-氟-2-

羥基苯甲基)-2-羥基-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二
 氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(5-氟-2-甲氧基苯甲基)-4-(5-
 氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫
 異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-(5-氟-2-羥基苯甲基)-4-(5-氟-2-
 羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋
 喃-5-基)醯胺、2-(3,5-二甲氧基苯甲基)-2-羥基-4-甲基-4-
 苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-
 (3,5-二羥基苯甲基)-2-羥基-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-
 1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-醯胺、2-羥基-2-(2-甲氧基苯甲
 基)-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)
 醯胺、12-羥基-2-(2-羥基苯甲基)-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側
 氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-2-[2-(4-羥基
 苯基)乙基]-4-甲基-4-苯基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并
 呋喃-5-基)醯胺、15-[2-苯甲基-4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-
 羥基-4-甲基戊基胺基]-3H-異苯并呋喃-1-酮、4-(5-氟-2-甲
 氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(1-苯基乙烯基)戊酸(1-側氧
 基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-羥基-4-甲基-4-苯
 基-2-吡啶-2-基甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-
 基)醯胺、4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(1-苯基
 乙基-)戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、4-
 (5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基-2-(1-苯基乙基)戊酸(1-
 側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-環戊基-4-(5-
 氟-2-甲氧基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫
 異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-環戊基-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-

羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺、2-環戊基甲基-4-(5-氟-2-羥基苯基)-2-羥基-4-甲基戊酸(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)醯胺及2-苯甲基-2-羥基-N-(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)₄-苯基-丁醯胺。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中：

(a) A為芳基或雜芳基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下各基團組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、芳醯基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；

(b) R¹及R²係各自獨立地為氫或C₁-C₅烷基，或R¹及R²與其共同連接之碳原子一起形成C₃-C₈螺環烷基環；

(c) R³為三氟甲基；

(d) B為C₁-C₅伸烷基、C₂-C₅伸烯基或C₂-C₅伸炔基，其

各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中B之各取代基獨立地為C₁-C₃烷基、羥基、鹵素、胺基或側氧基；

(e) D不存在；

(f) E為-NR⁶R⁷，其中R⁶及R⁷係各自獨立地為氫、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈烷氧基、C₂-C₈烯氧基、C₂-C₈炔氧基、羥基、碳環基、雜環基、芳基、芳氧基、醯基、雜芳基、碳環-C₁-C₈烷基、芳基-C₁-C₈烷基、芳基-C₁-C₈鹵烷基、雜環基-C₁-C₈烷基、雜芳基-C₁-C₈烷基、碳環-C₂-C₈烯基、芳基-C₂-C₈烯基、雜環基-C₂-C₈烯基、雜芳基-C₂-C₈烯基或C₁-C₅烷硫基(其中硫原子經氧化成亞碸或碸)，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中R⁶及R⁷之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、苯基、C₁-C₅烷氧基、苯氧基、C₁-C₅烷醯基、芳醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)或C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)；且

(g) Q包含視情況獨立地經1至3個取代基取代之雜芳

基，其中Q之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、硝基或胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)；或脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)；或C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)，其中Q之各取代基視情況獨立地經選自C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、胺基或三氟甲基之1至3個取代基取代。

該等化合物之非限制性實例包括3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)-1-三氟甲基-丁胺、3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1-(1H-吡啶-2-基甲基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、1-(2,6-二氟-吡啶-4-基甲基)-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、1-(4,6-二甲基-吡啶-2-基甲基)-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、1-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基甲基)-1-三氟甲基-丁胺、3-(5-氟-2-甲氧基-苯

基)-3-甲基-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基甲基)-1-三氟甲基-丁胺、1-(6-氟-1H-吡啶-2-基甲基)-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、3-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基甲基)-1-三氟-甲基-丁胺、3-苯并咪唑-7-基-1-(2,6-二氟-吡啶-4-基甲基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、3-(2,3-二氫-苯并咪唑-7-基)-1-(6-氟-1H-吡啶-2-基甲基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟甲基-丁胺、1-(2-氟-喹啉-4-基甲基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、3-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟甲基-丁胺、7-[3-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4,4,4-三氟-1,1-二甲基-丁基]-2,3-二氫苯并咪唑-5-腈、1-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、2-[3-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4,4,4-三氟-1,1-二甲基-丁基]4-氟-苯酚、1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-3-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、1-(1H-吡啶-2-基甲基)-3-甲基-3-吡啶-3-基-1-三氟甲基-丁胺、1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-3-甲基-3-吡啶-4-基-1-三氟甲基-丁胺、3-甲基-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基甲基)-3-吡啶-3-基-1-三氟甲基-丁胺、1-(6-氟-1H-吡啶-2-基甲基)-3-甲基-3-吡啶-3-基-1-三氟甲基-丁胺、3-(2,3-二氫-苯并咪唑-7-基)-1-(1H-吡啶-2-基甲基)-3-甲基-1-三氟甲基-丁胺、[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟甲基-丁基]-甲基-胺、乙基-[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟甲

基-丁基]-胺、[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基
 甲基-1-三氟甲基-丁基]-丙胺、[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-
 甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟甲基-丁基]-異丁胺、丁基-
 [3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟
 甲基-丁基]-胺、[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-
 基甲基-1-三氟甲基-丁基]-二甲胺、N-[3-(5-氟-2-甲氧基-
 苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟甲基-丁基]-乙醯
 胺、N-[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-
 1-三氟甲基-丁基]-甲醯胺、N-[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-
 甲基-1-喹啉-4-基甲基-1-三氟甲基-丁基]-甲烷磺醯胺、1-
 (2,6-二甲基-吡啶-4-基甲基)-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲
 基-1-三氟甲基-丁胺、3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-
 (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-1-三氟甲基-丁胺、2-[2-
 胺基-4-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊基]-4-
 甲基-1H-吡啶-6-腈、N-[3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-
 喹啉-4-基甲基-1-三氟甲基-丁基]-羥基胺及2-(3-胺基-
 4,4,4-三氟-1,1-二甲基-3-喹啉-4-基甲基-丁基)-4-氟-苯
 酚。

在另一實施例中，該至少一種DIGRA具有式I，其中A、
 B、D、E、R¹、R²、R⁶及R⁷具有上文剛剛揭示之含義，且
 R³為C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、碳環、雜環基、
 芳基、雜芳基、碳環-C₁-C₈烷基、羧基、烷氧基羰基、芳
 基-C₁-C₈烷基、芳基-C₁-C₈鹵烷基、雜環基-C₁-C₈烷基、雜
 芳基-C₁-C₈烷基、碳環-C₂-C₈烯基、芳基-C₂-C₈烯基、雜環

基-C₂-C₈烯基或雜芳基-C₂-C₈烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中R³之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、苯基、C₁-C₅烷氧基、苯氧基、C₁-C₅烷醯基、芳醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況經氧化成亞碸或碸)，其中R³不可為三氟甲基。

該等化合物之非限制性實例包括1-(2,6-二氟-吡啶-4-基甲基)-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1,3-二甲基-丁胺、1-乙基-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-丁胺、1-環己基甲基-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1-(1H-吡啶-2-基甲基)-3-甲基-丁胺、1-(2-氟-喹啉-4-基甲基)-1-環戊基-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-丁胺、1-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-1-環戊基甲基-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-丁胺、3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1,3-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-丁胺、1-環丙基-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-喹啉-4-基甲基-丁胺、3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1,3-二甲基-1-(1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-2-基甲基)-丁胺、1-環丙基-3-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]-吡啶-2-基甲基)-丁胺、2-[3-胺基-1,1,3-三甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-丁基]-4-氟-苯酚、2-[2-胺基-4-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2,4-二甲基-戊基]-4-甲基-1H-吡啶-6-腈。

例如，美國專利申請公開案2004/0029932、2004/0162321、2004/0224992、2005/0059714、2005/0176706、2005/0203128、2005/0234091、2005/0282881、2006/0014787、2006/0030561及2006/0116396(其均以全文引用之方式併入本文中)中揭示了可充當DIGRA之其他化合物及其製造方法。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防青光眼或其進展之眼科醫藥組合物。該眼科醫藥組合物包含(a)至少一種DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯；及(b)除該DIGRA、其該前藥、其該醫藥學上可接受之鹽及其該醫藥學上可接受之酯以外之消炎劑。在一態樣中，該醫藥組合物另外包含醫藥學上可接受之載劑。在另一態樣中，該載劑為眼藥可接受之載劑。

DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯於該眼科組合物中之濃度可在約0.0001至約1000 mg/ml(或者，約0.001至約500 mg/ml，或約0.001至約300 mg/ml，或約0.001至約250 mg/ml，或約0.001至約100 mg/ml，或約0.001至約50 mg/ml，或約0.01至約300 mg/ml，或約0.01至約250 mg/ml，或約0.01至約100

mg/ml，或約0.1至約100 mg/ml，或約0.1至約50 mg/ml)之範圍內。

在一實施例中，本發明之組合物係呈懸浮液或分散液形式。在另一實施例中，該懸浮液或分散液係基於水溶液。舉例而言，本發明之組合物可包含無菌生理食鹽水溶液。在另一實施例中，可用生理學上接受之界面活性劑(下文揭示非限制性實例)塗覆DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯的微米或奈米級顆粒，接著將經塗覆之顆粒分散於液體介質中。該塗覆可使顆粒保持懸浮狀態。可對液體介質加以選擇而產生持續釋放懸浮液。舉例而言，液體介質可為在懸浮液所投予之眼環境中難以溶解之液體介質。在另一實施例中，將該或該等活性成分懸浮或分散於疏水性介質中，例如油。

DIGRA及除該DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥學上可接受之酯以外之消炎劑係以有效治療、控制、減輕、改善、緩解或預防病況之量存在。在一實施例中，該消炎劑係選自由以下各藥劑組成之群：非類固醇消炎藥("NSAID")；過氧化體增殖物活化受體("PPAR")配位體(諸如PPAR α 、PPAR δ 或PPAR γ 配位體)；抗組織胺藥；前發炎細胞激素拮抗劑或抑制劑(諸如抗TNF、抗介白素、抗NF- κ B)；氧化氮合成酶抑制劑；及其組合；及其混合物。抗組織胺藥之非限制性實例包括Patanol[®](奧洛他定(olopatadine))、Emadine[®](依美斯汀(emedastine))及Livostin[®](左卡巴斯汀(levocabastine))。抗TNF藥之非限制性實例包

括 Remicade[®](因福利美 (infliximab))、Enbrel[®](依那西普 (etanercept))及 Humira[®](阿達木單抗 (adalimumab))。抗介白素藥之非限制性實例包括 Kineret(阿那白滯素 (anakinra))、Zenapax(達利珠單抗 (daclizumab))、Simulect(巴司希單抗 (basixilimab))、環孢靈 (cyclosporine)及他克莫司 (tacrolimus)。

NSAID之非限制性實例為：胺基芳基羧酸衍生物(例如，恩芬那酸 (enfenamic acid)、依託芬那酯 (etofenamate)、氟芬那酸 (flufenamic acid)、異尼辛 (isonixin)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、尼氟滅酸 (niflumic acid)、他尼氟酯 (talniflumate)、特羅胺酯 (terofenamate)、妥菲胺酸 (tolfenamic acid))、芳基乙酸衍生物(例如，醋氯芬酸 (aceclofenac)、阿西美辛 (acemetacin)、阿氯芬酸 (alclofenac)、胺芬酸 (amfenac)、哌胺托美丁 (amtolmetin guacil)、溴芬酸 (bromfenac)、丁苯羥酸 (bufexamac)、吲哚拉新 (cinmetacin)、氯吡酸 (clopirac)、雙氯芬酸鈉 (diclofenac sodium)、依託度酸 (etodolac)、4-聯苯乙酸 (felbinac)、芬克洛酸 (fenclozic acid)、芬替酸 (fentiazac)、葡美辛 (glucametacin)、異丁芬酸 (ibufenac)、吲哚美辛 (indomethacin)、三苯唑酸 (isofezolac)、伊索克酸 (isoxepac)、氯那唑酸 (lonazolac)、甲嗪酸 (metiazinic acid)、莫苯唑酸 (mofezolac)、噁美他辛 (oxametacine)、吡拉唑酸 (pirazolac)、丙甦美辛 (proglumetacin)、舒林酸

(sulindac)、噻拉米特(tiaramide)、托爾米汀(tolmetin)、曲陪心(tropesin)、佐美酸(zomepirac)、芳基丁酸衍生物(例如，丁丙二苯肼(bumadizon)、布替布芬(butibufen)、芬布芬(fenbufen)、聯苯丁酸(xenbucin)、芳基羧酸(例如，環氯節酸 (clidanac)、酮咯酸(ketorolac)、替諾立定(tinoridine))、芳基丙酸衍生物(例如，阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、柏莫洛芬(bermoprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟諾洛芬(flunoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、異丁普生(ibuproxam)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、吡酮洛芬(piketoprolen)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、丙替嗪酸(protizinic acid)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、希莫洛芬(ximoprofen)、紮托洛芬(zaltoprofen))、吡唑類(例如，二苯米唑(difenamizole)、依匹唑(epirizole))、吡唑酮類(例如，阿紮丙宗(apazone)、苄哌立隆(benzpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、嗎拉宗(morazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、哌布宗(pipebutazone)、異丙安替比林(propyphenazone)、雷米那酮(ramifenazone)、琥布宗(suxibuzone)、噻唑丁炎酮(thiazolinobutazone))、水楊酸衍生物(例如，乙醯胺基薩羅(acetamidosalol)、阿司匹靈

(aspirin)、貝諾酯(benorylate)、溴水楊醇(bromosaligenin)、乙醯基水楊酸鈣、二氟尼柳(diflunisal)、依特柳酯(etersalate)、芬度柳(fendosal)、龍膽酸(gentisic acid)、水楊酸乙二酯(glycol salicylate)、水楊酸咪唑、乙醯基水楊酸離胺酸、馬沙拉嗪(mesalamine)、水楊酸嗎啉、水楊酸1-萘酯(1-naphthyl salicylate)、奧沙拉嗪(olsalazine)、帕沙米特(parsalmide)、乙醯基水楊酸苯酯、水楊酸苯酯、乙醯水楊醯胺(salacetamide)、水楊基醯胺O-乙酸(salicylamide o-acetic acid)、水楊基硫酸(salicylsulfuric acid)、雙水楊酯(salsalate)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、噻嗪羧醯胺類(例如，安吡昔康(ampiroxicam)、屈昔康(droxicam)、伊索昔康(isoxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam))、 ϵ -乙醯胺基己酸、S-(5'-腺苷基)-L-甲硫胺酸、3-胺基-4-羥基丁酸、阿米西群(amixetrine)、苜達酸(bendazac)、苜達明(benzydamine)、 α -沒藥醇(α -bisabolol)、布可隆(bucolome)、聯苯吡胺(difenpiramide)、地他唑(ditazol)、依莫法宗(emorfazone)、非普地醇(fepradinol)、愈創木萹(guaiazulene)、萘丁美酮(nabumetone)、尼美舒利(nimesulide)、奧沙西羅(oxaceprol)、瑞尼托林(paranyline)、哌立索唑(perisoxal)、普羅喹宗(proquazone)、超氧化歧化酶(superoxide dismutase)、替尼達普(tenidap)、齊留通(zileuton)、其生理學上可接受之鹽、其組合及其混合物。

在本發明之另一態樣中，消炎劑為PPAR結合分子。在

一實施例中，該PPAR結合分子為PPAR α 、PPAR δ 或PPAR γ 結合分子。在另一實施例中，該PPAR結合分子為PPAR α 、PPAR δ 或PPAR γ 激動劑。該PPAR配位體結合且活化PPAR以調節在啟動子區中含有適當過氧化體增殖物反應元件之基因的表現。

PPAR γ 激動劑可抑制人類巨噬細胞(C-Y. Jiang等人，*Nature*，第391卷，82-86 (1998))及T淋巴細胞(A.E. Giorgini等人，*Horm. Metab. Res.* 第31卷，1-4 (1999))產生TNF- α 及其他發炎細胞因子。近來，在大鼠角膜中已顯示天然PPAR γ 激動劑15-脫氧- Δ -12,14-前列腺素J2(或"15-脫氧- Δ -12,14-PG J2")抑制新血管生成(neovascularization)及血管生成(angiogenesis)(X. Xin等人，*J. Biol. Chem.* 第274卷：9116-9121 (1999))。Spiegelman等人於美國專利6,242,196中揭示藉由使用PPAR γ 激動劑來抑制PPAR γ 反應性高增殖細胞之增殖的方法；Spiegelman等人揭示了多種合成PPAR γ 激動劑，以及診斷PPAR γ 反應性高增殖細胞之方法。本文提及之所有文獻均以引用之方式併入。在患病細胞與正常細胞中，PPAR之表現存在差別。在各種眼組織(諸如視網膜與角膜、脈絡膜毛細管(choriocapillaris)、葡萄膜、結膜表皮(conjunctival epidermis)及眼內肌之某些層)中，PPAR γ 存在不同程度之表現(參見例如，美國專利6,316,465)。

在一態樣中，用於本發明組合物或方法中之PPAR γ 激動劑為噻唑烷二酮、其衍生物或其類似物。基於噻唑烷二酮

之 PPAR γ 激動劑之非限制性實例包括吡格列酮 (pioglitazone)、曲格列酮 (troglitazone)、環格列酮 (ciglitazone)、恩格列酮 (englitazone)、羅格列酮 (osiglitazone) 及其化學衍生物。其他 PPAR γ 激動劑包括氯貝丁酯 (Clofibrate) (2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯)、氯貝酸 (clofibric acid) (2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸)、GW 1929 (N-(2-苯甲醯基苯基)-O-{2-(甲基-2-吡啶基胺基)乙基}-L-酪胺酸)、GW 7647 (2-{{4-{2-{{(環己基胺基)羰基}(4-環己基丁基)胺基}乙基}苯基}硫基}-2-甲基丙酸) 及 WY 14643 ({{4-氯-6-{{(2,3-二甲基苯基)胺基}-2-嘓啶基}硫基}乙酸)。例如，自 Koma Biotechnology, Inc. (Seoul, Korea) 可購得 GW 1929、GW 7647 及 WY 14643。在一實施例中，PPAR γ 激動劑為 15-脫氧- Δ -12,14-PG J2。

PPAR- α 激動劑之非限制性實例包括纖維酸酯類，諸如非諾貝特 (fenofibrate) 及吉非羅齊 (gemfibrozil)。PPAR- δ 激動劑之非限制性實例為 GW501516 (可購自 Axxora LLC (San Diego, California) 或 EMD Biosciences, Inc. (San Diego, California))。

在另一態樣中，本發明之組合物另外包含抗感染劑 (諸如抗菌劑、抗病毒劑、抗原蟲劑或抗真菌劑或其組合)。

該 NSAID、PPAR 結合分子、抗組織胺藥、前發炎細胞激素拮抗劑或抑制劑、氧化氮合成酶抑制劑或抗感染劑於該眼科組合物中之濃度可在 0.0001 至約 1000 mg/ml (或者，約 0.001 至約 500 mg/ml，或約 0.001 至約 300 mg/ml，或約

0.001至約250 mg/ml，或約0.001至約100 mg/ml，或約0.001至約50 mg/ml，或約0.01至約300 mg/ml，或約0.01至約250 mg/ml，或約0.01至約100 mg/ml，或約0.1至約100 mg/ml，或約0.1至約50 mg/ml)之範圍內。

生物學衍生之抗菌劑之非限制性實例包括：胺基糖苷類(例如，艾米康絲(amikacin)、安痢黴素(apramycin)、阿貝卡星(arbekacin)、斑伯黴素(bambermycins)、布替羅星(butirosin)、地貝卡星(dibekacin)、二氫鏈黴素(dihydrostreptomycin)、福提米星(fortimicin(s))、建它黴素(gentamicin)、異帕米星(isepamicin)、卡那黴素(kanamycin)、小諾黴素(micronomicin)、新黴素(neomycin)、十一碳烯酸新黴素(neomycin undecylenate)、奈替米星(netilmicin)、巴龍黴素(paromomycin)、核糖黴素(ribostamycin)、希索黴素(sisomicin)、觀黴素(spectinomycin)、鏈黴素(streptomycin)、妥布黴素(tobramycin)、丙大觀黴素(trospectomycin))、醯胺醇類(amphenicol)(例如，疊氮氣黴素(azidamfenicol)、氯黴素(chloramphenicol)、氟苯尼考(florfenicol)、甲硯黴素(thiamphenicol))、安莎黴素類(ansamycin)(例如，利福米特(rifamide)、利福平(rifampin)、利福黴素sv(rifamycin sv)、利福噴丁(rifapentine)、利福昔明(rifaximin))、 β 內醯胺類(例如，碳頭孢烯類(carbacephem)(例如，勞拉頭孢(loracarbef))、碳青黴烯類(carbapenem)(例如，比阿培南(biapenem)、亞胺培南(imipenem)、美羅培南(meropenem)

、帕尼培南(panipenem))、頭孢菌素類(cephalosporin)(例如，頭孢可若(cefaclor)、頭孢羥胺苄(cefadroxil)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢曲秦(cefatrizine)、頭孢西酮(cefazedone)、頭孢唑啉(cefazolin)、頭孢卡品酯(cefcape pivoxil)、頭孢克定(cefclidin)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢妥侖(cefditoren)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢他美(cefetamet)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢諾肟(cefinenoxime)、頭孢地嗪(cefodizime)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢唑蘭(cefzopran)、頭孢咪唑(cefpimizole)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢沙定(cefroxadine)、頭孢磺啶(cefsulodin)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢特侖(cefteram)、頭孢替唑(ceftezole)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢唑喃(cefuzonam)、頭孢乙腈鈉(cephacetrile sodium)、頭孢胺苄(cephalexin)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢噻啶(cephaloridine)、頭孢菌素(cephalosporin)、頭孢金素(cephalothin)、頭孢匹林鈉(cephapirin sodium)、頭孢拉定(cephradine)、匹賽伐辛(pivcefalexin))、頭孢素類(cephamycin)(例如，頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢奈唑(cefinetazole)、頭孢尼諾司

(cefininox)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢西丁(cefoxitin)、單環 β -內醯胺類(monobactam)(例如，胺曲南(aztreonam)、卡蘆莫南(carumonam)、替吉莫南(tigemonam))、氧頭孢烯類(oxacephem)、氟莫頭孢(flomoxef)、拉氧頭孢(moxalactam)、盤尼西林類(penicillin)(例如，美西林(amdinocillin)、美西林酯(amdinocillin pivoxil)、阿莫西林(amoxicillin)、氨苄西林(ampicillin)、阿帕西林(apalcillin)、阿撲西林(aspoxicillin)、疊氮西林(azidocillin)、阿洛西林(azlocillin)、巴坎西林(bacampicillin)、苄青黴素酸(benzylpenicillinic acid)、苄青黴素鈉(benzylpenicillin sodium)、卡苯尼西林(carbenicillin)、卡節西林(carindacillin)、氯甲西林(clometocillin)、氯唑西林(cloxacillin)、環己西林(cyclacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、依匹西林(epicillin)、芬貝西林(fenbenicillin)、氟氯西林(floxacillin)、海他西林(hetacillin)、侖氨西林(lenampicillin)、美坦西林(metampicillin)、甲氧西林鈉(methicillin sodium)、美洛西林(mezlocillin)、萘夫西林鈉(nafcillin sodium)、苯唑西林(oxacillin)、培那西林(penamecillin)、氫碘酸噴沙西林(penethamate hydriodide)、苯明盤尼西林G(penicillin G benethamine)、苄星盤尼西林G(penicillin G benzathine)、二苯甲胺盤尼西林G(penicillin G benzhydrylamine)、盤尼西林G鈣(penicillin G calcium)、哈胺盤尼西林G(penicillin G hydrabamine)、盤尼西林G鉀(penicillin G potassium)、普魯卡因盤尼西林G

(penicillin G procaine)、盤尼西林N、盤尼西林O、盤尼西林V、苜星盤尼西林V(penicillin V benzathine)、哈胺盤尼西林V(penicillin V hydrabamine)、青哌環素(penimepicycline)、非奈西林鉀(phenethicillin potassium)、哌拉西林(piperacillin)、匹氨西林(pivampicillin)、丙匹西林(propicillin)、喹那西林(quinacillin)、磺苄西林(sulbenicillin)、舒他西林(sultamicillin)、酞氨西林(talampicillin)、替莫西林(temocillin)、替卡西林(ticarcillin)、利替培南(ritipenem)、林可醯胺類(lincoamide)(例如，克林達黴素(clindamycin)、林可黴素(lincomycin))、大環內酯類(macrolide)(例如，阿齊黴素(azithromycin)、碳黴素(carbomycin)、克拉黴素(clarithromycin)、地紅黴素(dirithromycin)、紅黴素(erythromycin)、醋硬脂紅黴素(erythromycin acistrate)、依託紅黴素(erythromycin estolate)、葡庚糖酸紅黴素(erythromycin glucoheptonate)、乳糖酸紅黴素(erythromycin lactobionate)、丙酸紅黴素、硬脂酸紅黴素、交沙黴素(josamycin)、白黴素(leucomycins)、麥地黴素(midecamycins)、米歐卡黴素(miokamycin)、竹桃黴素(oleandomycin)、伯黴素(primycin)、羅他黴素(rokitamycin)、羅沙米星(rosaramicin)、羅紅黴素(roxithromycin)、螺旋黴素(spiramycin)、醋竹桃黴素(troleandomycin))、多肽類(例如，雙黴素(amphomycin)、桿菌肽(bacitracin)、卷麩黴素(capreomycin)、黏桿菌素

(colistin)、恩拉黴素(enduracidin)、恩維黴素(enviomycin)、夫沙芬淨(fusafungine)、短桿菌肽s(gramicidin s)、短桿菌肽(gramicidin(s))、米卡黴素(mikamycin)、多黏菌素(polymyxin)、普那黴素(pristinamycin)、瑞斯托黴素(ristocetin)、替考拉寧(teicoplanin)、硫鏈絲菌素(thiostrepton)、結核放線菌素(tuberactinomycin)、短桿菌酪素(tyrocidine)、短桿菌素(tyrothricin)、萬古黴素(vancomycin)、紫黴素(viomycin)、維吉尼亞黴素(virginiamycin)、桿菌肽鋅(zinc bacitracin))、四環素類(例如，阿哌環素(apicycline)、金黴素(chlortetracycline)、氯莫環素(clomocycline)、去甲金黴素(demeclocycline)、強力黴素(doxycycline)、胍甲環素(guamecycline)、離甲環素(lymecycline)、甲氯環素(meclocycline)、甲烯環素(methacycline)、米諾環素(minocycline)、氧四環素(oxytetracycline)、青哌環素(penimepicycline)、匹哌環素(pipacycline)、吡甲四環素(rolitetracycline)、山環素(sancycline)、四環素(tetracycline))、環絲氨酸(cycloserine)、莫匹羅星(mupirocin)及馬鈴薯球蛋白(tuberin)。

合成抗菌劑之非限制性實例包括2,4-二胺基嘧啶類(例如，溴莫普林(brodimoprim)、四氧普林(tetroxoprim)、三甲氧苄胺嘧啶(trimethoprim))、硝基呋喃類(例如，呋喃它酮(furaltadone)、呋唑氯銨(furazolium chloride)、硝呋拉定(nifuradene)、硝呋太爾(nifuratel)、硝呋複林(nifurfoline)

、夫喃那斯(nifurpirinol)、硝呋拉嗪(nifurprazine)、硝呋妥因醇(nifurtoinol)、硝呋蘭妥因(nitrofuirantoin)、喹諾酮及類似物(例如,西諾沙星(cinoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、二氟沙星(difloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、氟甲喹(flumequine)、加替沙星(gatifloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、米洛沙星(miloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、奈啉酸(nalidixic acid)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、噁喹酸(oxolinic acid)、帕珠沙星(pazufloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、吡哌酸(pipemidic acid)、吡咯酸(piromidic acid)、囉索沙星(rosoxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、妥蘇沙星(tosufloxacin)、曲伐沙星(trovaflaxacin)或化學名稱為7-[(3R)-3-胺基六氫-1H-氮呋-1-基]-8-氟-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-側氧基-3-喹啉甲酸單鹽酸鹽之氟喹諾酮))、磺醯胺類(例如,乙醯基磺胺甲氧吡嗪(acetyl sulfamethoxypyrazine)、苄磺胺(benzylsulfamide)、氯胺B(chloramines B)、氯胺T(chloramines T)、二氯胺T(dichloramine T)、 n^2 -甲醯磺胺異二甲嘧啶(n^2 -formylsulfisomidine)、 n^4 - β -D-葡萄糖基胺苯磺胺(n^4 - β -D-glucosylsulfanilamide)、磺胺米隆(mafenide)、4'-(甲基氨磺醯基)磺胺(4'-(methylsulfamoyl)

sulfanilamide)、諾丙磺胺(noprylsulfamide)、酞磺醋胺(phthalylsulfacetamide)、酞磺胺噻唑(phthalylsulfathiazole)、柳氮磺嘧啶(salazosulfadimidine)、琥磺噻唑(succinylsulfathiazole)、苯甲醯磺胺(sulfabenzamide)、磺胺醋醯(sulfacetamide)、磺胺氯嘧啶(sulfachlorpyridazine)、磺胺柯定(sulfachrysoidine)、磺胺西汀(sulfacytine)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺戊烯(sulfadicramide)、磺胺二甲氧嘧啶(sulfadimethoxine)、磺胺多辛(sulfadoxine)、磺胺乙二唑(sulfaethidole)、磺胺脒(sulfaguanidine)、磺胺二甲噁唑脒(sulfaguanol)、磺胺林(sulfalene)、磺胺洛西酸(sulfaloxic acid)、磺胺甲基嘧啶(sulfamerazine)、磺胺對甲氧嘧啶(sulfameter)、磺胺二甲基嘧啶(sulfamethazine)、磺胺甲二唑(sulfamethizole)、磺胺托嘧啶(sulfamethomidine)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺甲氧嘧啶(sulfamethoxypyridazine)、磺胺美曲(sulfametrole)、磺胺米柯定(sulfamidochrysoidine)、磺胺噁唑(sulfamoxole)、磺胺(sulfanilamide)、4-磺胺水楊酸(4-sulfanilamidosalicylic acid)、 n^4 -磺胺醯磺胺(n^4 -sulfanilylsulfanilamide)、磺醯脲(sulfanilylurea)、N-磺胺醯-3,4-二甲苯甲醯胺(N-sulfanilyl-3,4-xylamide)、磺胺硝苯(sulfanitran)、磺胺培林(sulfaperine)、磺胺苯吡唑(sulfaphenazole)、磺胺普羅林(sulfaproxyline)、磺胺吡嗪(sulfapyrazine)、磺胺吡啶(sulfapyridine)、磺胺異噻唑(sulfasomizole)、磺胺均三嗪(sulfasymazine)、磺胺噻唑(sulfathiazole)、磺胺硫脲

(sulfathiourea)、磺胺托拉米(sulfatolamide)、磺胺索密啶(sulfisomidine)、磺胺二甲異噁唑(sulfisoxazole)、磺類(例如, 醋胺苯磺(acedapsone)、醋地磺(acediasulfone)、磺胺苯磺鈉(acetosulfone sodium)、胺苯磺(dapsone)、地百里磺(diathymosulfone)、葡萄糖胺苯磺鈉(glucosulfone sodium)、苯丙磺(solasulfone)、琥珀胺苯磺(succisulfone)、對胺基苯磺酸(sulfanilic acid)、磺胺醯基苄胺(sulfanilylbenzylamine)、阿地磺鈉(sulfoxone sodium)、噻唑磺(thiazolsulfone))、氯福克酚(clofoctol)、海克西定(hexedine)、烏洛托品(methenamine)、脫水亞甲檸檬酸烏洛托品(methenamine anhydromethylene citrate)、馬尿酸烏洛托品(methenamine hippurate)、扁桃酸烏洛托品(methenamine mandelate)、磺基水楊酸烏洛托品(methenamine sulfosalicylate)、硝羥喹啉(nitroxoline)、滔羅定(taurolidine)及希泊莫(xibomol)。在一實施例中, 本發明之組合物包含選自由以下各藥劑組成之群之抗感染劑: 西諾沙星、環丙沙星、克林沙星、二氟沙星、依諾沙星、氟羅沙星、氟甲喹、加替沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、米洛沙星、莫西沙星、那氟沙星、奈啶酸、諾氟沙星、氧氟沙星、噁喹酸、帕珠沙星、培氟沙星、吡哌酸、吡咯酸、囉索沙星、蘆氟沙星、司帕沙星、替馬沙星、妥蘇沙星、曲伐沙星及化學名稱為7-[(3R)-3-胺基六氫-1H-氮呋-1-基]-8-氯-1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-4-側氧基-3-喹啉甲酸單鹽酸鹽之氟喹諾酮。

抗病毒劑之非限制性實例包括利福平(Rifampin)、利巴偉林(Ribavirin)、匹克芳(Pleconaryl)、西多福韋(Cidofovir)、無環鳥苷(Acyclovir)、噴昔洛韋(Pencyclovir)、更昔洛韋(Gancyclovir)、伐昔洛韋(Valacyclovir)、泛昔洛韋(Famciclovir)、膦甲酸(Foscarnet)、阿糖腺苷(Vidarabine)、金剛胺(Amantadine)、紮那米韋(Zanamivir)、奧塞米韋(Oseltamivir)、利喹莫特(Resiquimod)、抗蛋白酶、PEG化干擾素(Pegasys™)、抗HIV蛋白酶(例如，洛匹尼韋lopinivir)、沙奎那韋(saquinivir)、安普那韋(amprenavir)、HIV融合抑制劑、核苷酸HIV RT抑制劑(例如，AZT、拉脈優錠(Lamivudine)、阿巴卡韋(Abacavir))、非核苷酸HIV RT抑制劑、多克諾索(Docunol)、干擾素、丁基化羥基甲苯(butylated hydroxytoluene)("BHT")及金絲桃素(Hypericin)。

生物學衍生之抗真菌劑之非限制性實例包括多烯類(例如，兩性黴素B(amphotericin B)、殺念珠菌素(candicidin)、制皮菌素(dermostatin)、菲律賓菌素(filipin)、制黴色基素(fungichromin)、曲古黴素(hachimycin)、哈黴素(hamycin)、光明黴素(lucensomycin)、美帕曲星(mepartricin)、納他黴素(natamycin)、制黴菌素(nystatin)、培西洛星(pecilocin)、培裏黴素(perimycin)、氮絲氨酸(azaserine)、灰黃黴素(griseofulvin)、寡黴素類、十一碳烯酸新黴素、吡咯尼群(pyrrolnitrin)、西卡寧(siccanin)、殺結核菌素(tubercidin)及綠色菌素(viridin)。

合成抗真菌劑之非限制性實例包括烯丙胺類(例如，布

替萘芬 (butenafine)、萘替芬 (naftifine)、特比萘芬 (terbinafine)、咪唑類(例如，聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、氯登妥因(chlordantoin)、氯米達唑(chlormidazole)、氯康唑(cloconazole)、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、恩康唑(enilconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、氟曲嗎唑(flutrimazole)、異康唑(isoconazole)、酮康唑(ketoconazole)、拉諾康唑(lanocanazole)、咪康唑(miconazole)、奧莫康唑(omoconazole)、硝酸奧昔康唑(oxiconazole nitrate)、舍他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)、噻康唑(tioconazole))、硫代胺基甲酸酯類(例如，托西拉酯(tolciclate)、托林達酯(tolindate)、托萘酯(tolnaftate))、三唑類(例如，氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、沙康唑(saperconazole)、特康唑(terconazole))、吡啶瑣辛(acrisorcin)、阿莫羅芬(amorolfine)、珍尼柳酯(biphenamine)、溴柳氯苯胺(bromosalicylchloranilide)、丁氯柳胺(buclosamide)、丙酸鈣、氯苯甘醚(chlorphenesin)、環吡酮(ciclopirox)、克氧昆(cloxyquin)、科帕臘芬內特(coparaffinate)、二鹽酸地馬唑(diamthazole dihydrochloride)、依沙醯胺(exalamide)、氟胞嘧啶(flucytosine)、哈利他唑(halethazole)、海克替啶(hexetidine)、氯氟卡班(loflucarban)、硝呋太爾、碘化鉀、丙酸、吡啶硫酮(pyrrithione)、水楊醯苯胺(salicylanilide)、丙酸鈉、舒苯汀(sulbentine)、替諾尼唑

(tenonitrozole)、三乙酸甘油酯(triacetin)、苜硫噻二嗪乙酸(ujothion)、十一碳烯酸及丙酸鋅。

抗原蟲劑之非限制性實例包括硫酸多黏菌素B(polymycin B sulfate)、桿菌肽鋅、硫酸新黴素(例如，新芽孢素(Neosporin))、咪唑類(例如，克黴唑、咪康唑、酮康唑)、芳族二脒類(例如，羥乙磺酸丙氧苯脒(propamidine isethionate, Brolene))、聚六亞甲基雙胍(polyhexamethylene biguanide)("PHMB")、氯己定(chlorhexidine)、必利美達民(pyrimethamine)(Daraprim[®])、磺胺嘧啶、醛葉酸(folinic acid)(甲醯四氫葉酸(leucovorin))、克林達黴素及三甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲噁唑。

在一態樣中，抗感染劑係選自由以下各藥劑組成之群：桿菌肽鋅、氯黴素、鹽酸環丙沙星、紅黴素、加替沙星、硫酸健它黴素(gentamycin sulfate)、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、磺胺醋醯鈉、多黏黴素B、硫酸妥布黴素、三氟尿苷(trifluridine)、阿糖腺苷、無環鳥苷、伐昔洛韋、泛昔洛韋、膦甲酸、更昔洛韋、福米韋生(formivirsen)、西多福韋、兩性黴素B、納他黴素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、硫酸多黏黴素B、硫酸新黴素、克黴唑、羥乙磺酸丙氧苯脒、聚六亞甲基雙胍、氯己定、必利美達民、磺胺嘧啶、醛葉酸(甲醯四氫葉酸)、克林達黴素、三甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲噁唑及其組合。

在另一態樣中，本發明之組合物可另外包含非離子性界

面活性劑，諸如聚山梨醇酯類(諸如聚山梨醇酯80(聚氧乙
烯山梨糖醇酐單油酸酯)、聚山梨醇酯60(聚氧乙烯山梨糖
醇酐單硬脂酸酯)、聚山梨醇酯20(聚氧乙烯山梨糖醇酐單
月桂酸酯)，其通常以Tween[®] 80、Tween[®] 60、Tween[®] 20
之商品名為人所知)、泊洛沙姆類(poloxamer)(氧化乙烯及
氧化丙烯之合成嵌段聚合物，諸如通常以Pluronic[®]之商品
名為人所知者；例如，Pluronic[®] F127或Pluronic[®]
F108))，或泊洛沙姆乙二胺衍生物類(poloxamine)(與乙二
胺連接之氧化乙烯及氧化丙烯之合成嵌段聚合物，諸如通
常以Tetronic[®]之商品名為人所知者；例如，Tetronic[®]
1508或Tetronic[®] 908等)、其他非離子性界面活性劑，諸如
Brij[®]、Myrj[®]及具有含約12個或更多個碳原子(如，約12個
至約24個碳原子)之碳鏈的長鏈脂肪醇(亦即，油醇、硬脂
醇、肉豆蔻醇、二十二碳己醯醇(docosohexanoyl alcohol)
等)。在Martindale，第34版，第1411-1416頁(Martindale,
"The Complete Drug Reference," S. C. Sweetman (編),
Pharmaceutical Press, London, 2005)及Remington, "The
Science and Practice of Pharmacy,"第21版，第291頁及
Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2006之第22章
的內容(該等章節之內容係以引用之方式併入本文中)中描
述了該等化合物。若存在非離子性界面活性劑，則其於本
發明組合物中之濃度可在約0.001至約5重量百分比(或者，
約0.01至約4，或約0.01至約2，或約0.01至約1，或約0.01
至約0.5重量百分比)之範圍內。

此外，本發明之組合物可包括諸如緩衝劑、稀釋劑、載劑、佐劑或其他賦形劑之添加劑。可使用適用於眼睛之任何藥理學上可接受之緩衝劑。可將其他試劑用於組合物中以達成各種目的。舉例而言，可採用緩衝劑、防腐劑、共溶劑、油、保濕劑、軟化劑、穩定劑或抗氧化劑。可採用之水溶性防腐劑包括亞硫酸氫鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、氯化苯甲煙銨(benzalkonium chloride)、氯丁醇、硫柳汞(thimerosal)、乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇、苯甲醇及苯乙醇。該等試劑可以約0.001重量%至約5重量%(較佳為約0.01重量%至約2重量%)之個別量存在。如美國食品與藥物管理局("US FDA")關於所要投藥途徑所批准，可採用之適當水溶性緩衝劑為碳酸鈉、硼酸鈉、磷酸鈉、乙酸鈉、碳酸氫鈉等。該等試劑可以足以將系統pH值維持在約2與約11之間之量存在。因而，以總組合物之重量計，緩衝劑可多達約5重量%。調配物中亦可包括諸如(但不限於)氯化鈉及氯化鉀之電解質。

在一態樣中，組合物之pH值係在約4至約11之範圍內。或者，組合物之pH值係在約5至約9、約6至約9或約6.5至約8之範圍內。在另一態樣中，組合物包含pH值在該等pH值範圍之一者內之緩衝劑。

在另一態樣中，組合物之pH值約為7。或者，組合物之pH值係在約7至約7.5之範圍內。

在另一態樣中，組合物之pH值約為7.4。

在另一態樣中，組合物亦可包含黏度調節化合物，該黏

度調節化合物係經設計以促進將組合物投予至受檢者中或提昇受檢者中之生物可用性。在另一態樣中，可選擇黏度調節化合物以使得在將組合物投予至玻璃體(vitreous)中後不易分散。該等化合物可增強組合物之黏度且包括(但不限於)：單體多元醇類，諸如甘油、丙二醇、乙二醇；聚合多元醇類，諸如聚乙二醇；纖維素家族之各種聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素("HPMC")、羧甲基纖維素("CMC")鈉、羥丙基纖維素("HPC")；多醣類，諸如玻尿酸及其鹽、硫酸軟骨素及其鹽、葡聚糖(諸如葡聚糖70)；水溶性蛋白類，諸如明膠；乙烯基聚合物類，諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮(povidone)；卡波姆類(carbomer)，諸如卡波姆934P、卡波姆941、卡波姆940或卡波姆974P；及丙烯酸聚合物類。一般而言，所要黏度可在約1至約400厘泊("cps")之範圍內。

在另一態樣中，用於製備本發明組合物之方法包含組合以下各項：(i)至少一種DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯；及(ii)醫藥學上可接受之載劑。

在另一態樣中，用於製備本發明組合物之方法包含組合以下各項：(i)至少一種DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯；及(ii)除該DIGRA、其該前藥及其該醫藥學上可接受之鹽以外之消炎劑；及(iii)醫藥學上可接受之載劑。在一實施例中，該載劑可為無菌生理食鹽水溶液或生理學上可接受之緩衝劑。在另一實施

例中，該載劑包含疏水性介質，諸如醫藥學上可接受之油。在另一實施例中，該載劑包含疏水性材料與水之乳液。

生理學上可接受之緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽緩衝劑或 Tris-HCl 緩衝劑(包含參(羥甲基)胺基甲烷及 HCl)。舉例而言，pH 值為 7.4 之 Tris-HCl 緩衝劑包含 3 g/l 參(羥甲基)胺基甲烷及 0.76 g/l HCl。在另一態樣中，緩衝劑為 10X 磷酸鹽緩衝生理食鹽水("PBS")或 5X PBS 溶液。

亦可找到在某些情形下適用或所要的其他緩衝劑，諸如基於 HEPES(N-{2-羥基乙基}哌嗪-N'-{2-乙烷磺酸})、25°C 下 pK_a 值為 7.5 且 pH 值在約 6.8-8.2 範圍內之緩衝劑；基於 BES(N,N-雙{2-羥基乙基}2-胺基乙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 7.1 且 pH 值在約 6.4-7.8 範圍內之緩衝劑；基於 MOPS(3-{N-嗎啉基}丙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 7.2 且 pH 值在約 6.5-7.9 範圍內之緩衝劑；基於 TES(N-參{羥基甲基}-甲基-2-胺基乙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 7.4 且 pH 值在約 6.8-8.2 範圍內之緩衝劑；基於 MOBS(4-{N-嗎啉基}丁烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 7.6 且 pH 值在約 6.9-8.3 範圍內之緩衝劑；基於 DIPSO(3-(N,N-雙{2-羥基乙基}胺基)-2-羥基丙烷)、25°C 下 pK_a 值為 7.52 且 pH 值在約 7-8.2 範圍內之緩衝劑；基於 TAPSO(2-羥基-3-{參(羥基甲基)胺基}-1-丙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 7.61 且 pH 值在約 7-8.2 範圍內之緩衝劑；基於 TAPS({(2-羥基-1,1-雙(羥基甲基)乙基)胺基}-1-丙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 8.4 且 pH 值在約 7.7-9.1 範圍內之緩衝

劑；基於 TABS(N-參(羥基甲基)甲基-4-胺基丁烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 8.9 且 pH 值在約 8.2-9.6 範圍內之緩衝劑；基於 AMPSO(N-(1,1-二甲基-2-羥基乙基)-3-胺基-2-羥基丙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 9.0 且 pH 值在約 8.3-9.7 範圍內之緩衝劑；基於 CHES((2-環己基胺基)乙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 9.5 且 pH 值在約 8.6-10.0 範圍內之緩衝劑；基於 CAPSO(3-(環己基胺基)-2-羥基-1-丙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 9.6 且 pH 值在約 8.9-10.3 範圍內之緩衝劑；或基於 CAPS(3-(環己基胺基)-1-丙烷磺酸)、25°C 下 pK_a 值為 10.4 且 pH 值在約 9.7-11.1 範圍內之緩衝劑。

在某些實施例中，在具有諸如約 4 至約 6.8 或者約 5 至約 6.8 之酸性 pH 值之緩衝劑中調配本發明之組合物。在該等實施例中，組合物之緩衝能力如願地允許在將組合物投予至患者後使其快速達到生理學 pH 值。

應瞭解，可改變以下實例中各種組分或混合物之比例以適應適當情形。

實例 1

藉由將表 1 中所列之成分混合，分別製備兩種混合物 I 及 II。將 5 份(重量份)混合物 I 與 1 份(重量份)混合物 II 混合 15 分鐘或更久。使用 1 N NaOH 將組合混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 1

| 成分 | 量 |
|------------------|---------|
| 混合物 I | |
| Carbopol 934P NF | 0.25 g |
| 純水 | 99.75 g |
| 混合物 II | |
| 丙二醇 | 5 g |
| EDTA | 0.1 mg |
| 式 IV 化合物 鹽酸鹽 | 0.5 g |

或者，可用諸如魚肝油、花生油、芝麻油、椰子油、向日葵油、玉米油或橄欖油之油替代純水，以產生包含式 IV 化合物之油基調配物。

實例 2

藉由將表 2 中所列之成分混合，分別製備兩種混合物 I 及 II。將 5 份(重量份)混合物 I 與 2 份(重量份)混合物 II 混合 15 分鐘或更久。使用 1 N NaOH 將組合混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 2

| 成分 | 量 |
|------------------|---------|
| 混合物 I | |
| 莫西沙星 | 0.2g |
| 雙氯芬酸 | 0.3g |
| Carbopol 934P NF | 0.25 g |
| 純水 | 99.25 g |
| 混合物 II | |
| 丙二醇 | 5 g |
| EDTA | 0.1 mg |
| 式 IV 化合物 | 0.5 g |

或者，可用諸如魚肝油、花生油、芝麻油、椰子油、向日葵油、玉米油或橄欖油之油替代純水，以產生包含式IV化合物之油基調配物。

實例3

藉由將表3中所列之成分混合，分別製備兩種混合物I及II。將5份(重量份)混合物I與2份(重量份)混合物II混合15分鐘或更久。使用1 N NaOH將組合混合物之pH值調節為6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表3

| 成分 | 量 |
|------------------|---------|
| 混合物I | |
| 加替沙星 | 0.2g |
| 環格列酮 | 0.2g |
| Carbopol 934P NF | 0.25 g |
| 純水 | 99.35 g |
| 混合物II | |
| 丙二醇 | 3 g |
| 三乙酸甘油酯 | 7 g |
| 式II化合物 | 0.25 g |
| EDTA | 0.1 mg |

實例4：

藉由將表4中所列之成分混合，分別製備兩種混合物I及II。將5份(重量份)混合物I與1份(重量份)混合物II混合15分鐘或更久。使用1 N NaOH將組合混合物之pH值調節為6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 4

| 成分 | 量 |
|--------------------|---------|
| 混合物I | |
| 硫酸妥布黴素 | 0.3g |
| 吉非羅齊 | 0.3g |
| Carbopol 934P NF | 0.25 g |
| 橄欖油 | 99.15 g |
| 混合物II | |
| 丙二醇 | 7 g |
| 甘油 | 3 g |
| 式III化合物 | 1 g |
| 環孢靈A | 0.5 g |
| HAP (30%) | 0.5 mg |
| 二鹽酸阿立西定(Alexidine) | 1-2 ppm |

註："HAP"表示膦酸羥烷酯，諸如以商品名Dequest®為人所知者。

實例 5：

將表 5 中所列之成分一起混合至少 15 分鐘。使用 1 N NaOH 將混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 5

| 成分 | 量(重量%，除用"ppm"表示以外) |
|-----------|--------------------|
| 聚乙烯吡咯酮 | 1 |
| HAP (30%) | 0.05 |
| 甘油 | 3 |
| 丙二醇 | 3 |
| 式IV化合物 | 0.5 |

| | |
|------------------|------------|
| 三氟尿苷 | 0.1 |
| 泰洛沙泊 (Tyloxapol) | 0.25 |
| BAK | 10-100 ppm |
| 純水 | 適量，達到100 |

註："BAK"表示氯化苯甲煙銨。

實例 6

將表 6 中所列之成分一起混合至少 15 分鐘。使用 1 N NaOH 將混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 6

| 成分 | 量(重量%，除用"ppm"表示以外) |
|---------------|--------------------|
| 聚乙烯吡咯酮 | 1.5 |
| HAP (30%) | 0.05 |
| 甘油 | 3 |
| 丙二醇 | 3 |
| 式IV化合物 | 0.75 |
| 膦甲酸(Foscavir) | 0.1 |
| 泰洛沙泊 | 0.25 |
| 二鹽酸阿立西定 | 1-2 ppm |
| 純水 | 適量，達到100 |

實例 7

將表 7 中所列之成分一起混合至少 15 分鐘。使用 1 N NaOH 將混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 7

| 成分 | 量(重量%，除用"ppm"表示以外) |
|-------------|--------------------|
| CMC (MV) | 0.5 |
| HAP (30%) | 0.05 |
| 甘油 | 3 |
| 丙二醇 | 3 |
| 式IV化合物 | 0.25 |
| 兩性黴素B | 0.1 |
| 酮咯酸 | 0.3 |
| 泰洛沙泊(界面活性劑) | 0.25 |
| 二鹽酸阿立西定 | 1-2 ppm |
| 向日葵油 | 適量，達到100 |

實例 8

將表 8 中所列之成分一起混合至少 15 分鐘。使用 1 N NaOH 將混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 8

| 成分 | 量(重量%，除用"ppm"表示以外) |
|-------------------------------|--------------------|
| CMC (MV) | 0.5 |
| HAP (30%) | 0.05 |
| 甘油 | 3 |
| 丙二醇 | 3 |
| 式IV化合物 | 0.3 |
| 咪康唑 | 0.2 |
| 15-脫氧- Δ -12,14-前列腺素J2 | 0.3 |
| 泰洛沙泊(界面活性劑) | 0.25 |
| 二鹽酸阿立西定 | 1-2 ppm |
| 純水 | 適量，達到100 |

實例 9

將表 9 中所列之成分一起混合至少 15 分鐘。使用 1 N NaOH 將混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 9

| 成分 | 量(重量%，除用 "ppm" 表示以外) |
|-------------|----------------------|
| CMC (MV) | 0.5 |
| HAP (30%) | 0.05 |
| 甘油 | 3 |
| 丙二醇 | 3 |
| 式 IV 化合物 | 0.5 |
| 桿菌肽鋅 | 0.2 |
| 氟比洛芬 | 0.2 |
| 左氧氟沙星 | 0.3 |
| 泰洛沙泊(界面活性劑) | 0.25 |
| 二鹽酸阿立西定 | 1-2 ppm |
| 玉米油 | 適量，達到 100 |

實例 10

將表 10 中所列之成分一起混合至少 15 分鐘。使用 1 N NaOH 將混合物之 pH 值調節為 6.2-6.4，以得到本發明之組合物。

表 10

| 成分 | 量(重量%，除用 "ppm" 表示以外) |
|-----------|----------------------|
| CMC (MV) | 0.5 |
| HAP (30%) | 0.05 |
| 甘油 | 3 |
| 丙二醇 | 3 |

| | |
|-------------------------------|----------|
| 式IV化合物 | 0.75 |
| 莫西沙星 | 0.2 |
| 15-脫氧- Δ -12,14-前列腺素J2 | 0.3 |
| 克黴唑 | 0.2 |
| 泰洛沙泊(界面活性劑) | 0.25 |
| 二鹽酸阿立西定 | 1-2 ppm |
| 純水 | 適量，達到100 |

在另一態樣中，將DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯與消炎劑合併成用於局部投藥、全身投藥、眼周注射或玻璃體內注射之調配物。可注射玻璃體內調配物可如願地包含提供活性成分之持續釋放(諸如歷時約1週以上(或約1、2、3、4、5或6個月以上)之時期)的載劑。在某些實施例中，持續釋放調配物如願地包含不溶於或僅微溶於玻璃體中之載劑。該載劑可為油基液體、乳液、凝膠或半固體。油基液體之非限制性實例包括蓖麻油、花生油、橄欖油、椰子油、芝麻油、棉籽油、玉米油、向日葵油、魚肝油、落花生油及液體石蠟。

在一實施例中，可使用細號針(諸如25-30號)(例如)經由睫狀體之平坦部經玻璃體內注射本發明化合物或組合物，以治療或預防青光眼或其進展。通常，將約25 μ l至約100 μ l之量的包含DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯的組合物投予至患者。該DIGRA、其前藥或其醫藥學上可接受之鹽的濃度係選自上述範圍。

在另一態樣中，將DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯併入包含生物可降解材料之眼科裝置或系統中，且將該裝置注入或植入受檢者中以提

供對青光眼或其進展之長期(例如，約1週以上或約1、2、3、4、5或6個月以上)治療或預防。可由熟練醫師將該裝置系統注入或植入受檢者之眼組織或眼周組織中。

在另一態樣中，治療或預防青光眼或其進展之方法包含：(a)提供包含DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯的組合物；及(b)將有效量之組合物以足以治療或預防該青光眼或其進展之頻率投予至受檢者。

在一實施例中，DIGRA係選自上述DIGRA。

在另一實施例中，該青光眼可具有炎症方面之根本原因。在另一實施例中，該炎症為慢性炎症。

在另一實施例中，本發明提供治療、控制、改善、緩解或預防會引起IOP增加或青光眼風險增加之眼科病況。在一實施例中，該眼科病況為炎症。在另一實施例中，該眼科病況為虹膜炎。

在另一實施例中，用於任一前述方法中之組合物另外包含除DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥學上可接受之酯以外之消炎劑。該消炎劑係選自上述消炎劑。選擇DIGRA、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽、其醫藥學上可接受之酯及消炎劑之濃度以使其處於上文所揭示之範圍內。

在另一態樣中，經玻璃體內或經眼周投予本發明之組合物。在另一態樣中，將本發明之組合物併入眼科植入系統或裝置中，且經由外科手術將該植入系統或裝置植入患者

眼睛之玻璃體腔中或後部以達成該或該等活性成分之持續或長期釋放。適用於本發明方法中之典型植入系統或裝置包含浸漬或分散有該或該等活性成分之生物可降解基質。美國專利 5,378,475、5,773,019、5,902,598、6,001,386、6,051,576及 6,726,918(以引用之方式併入本文中)中揭示了用於持續釋放活性成分之眼科植入系統或裝置之非限制性實例。

在另一態樣中，一天一次、一天數次(例如兩次、三次、四次或四次以上)、一週一次、一月一次、一年一次、一年兩次、一年四次或以經確定適於治療或預防青光眼或其進展之適當頻率投予本發明之組合物。

組合療法

可結合通常用於減輕、治療或預防(a)眼內壓增加、(b)視網膜神經節細胞損失或(c)兩者之其他治療劑及佐劑或預防劑來使用本發明之方法，由此提供增強的整體治療或增強用於治療或控制不同類型青光眼之其他治療劑、預防劑及佐劑之效果。舉例而言，用於治療隅角狹窄性(narrow angle)或急性充血性青光眼之治療劑包括水楊酸毒扁豆鹼(physostigmine salicylate)及硝酸毛果芸香鹼(pilocarpine nitrate)。舉例而言，用於控制隅角狹窄性青光眼之輔助療法包括靜脈內投予碳酸酐酶抑制劑(諸如乙醯偶氮胺(acetazolamide))以減少眼房液分泌，或靜脈內投予滲透劑(諸如甘露糖醇或甘油)以誘導眼內脫水。舉例而言，用於控制隅角開闊性(wide angle)或慢性單純性青光眼及繼發性

青光眼之治療劑包括前列腺素類似物，諸如 Xalatan[®]及 Lumigan[®]； β 腎上腺素激導拮抗劑，諸如順丁烯二酸噻嗎洛爾 (timolol maleate)； α 腎上腺素激導激動劑，諸如溴莫尼定 (brimonidine)及安普樂定 (apraclonidine)；蕁毒鹼膽鹼激導 (cholinergic) 劑 (諸如毛果芸香鹼或碳醯膽鹼 (carbachol))；及碳酸酐酶抑制劑，諸如多佐胺 (Dorzolamide) (Trusopt[®]或 Cosopt[®])或布林佐胺 (brizolamide) (Azopt[®])。用於控制青光眼之其他治療劑包括乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如碘依可酯 (Echothiophate)(碘化二乙氧磷醯硫膽鹼 (phospholine iodide))。

當前所用之一些治療劑可能需要高劑量來達到實現目標反應之程度，但經常可能與較高頻率之劑量相關不良作用相關。因此，本發明化合物或組合物與通常用於治療青光眼之藥劑之組合使用允許使用相對較低劑量之該等其他藥劑，從而產生較低頻率之與長期投予該等治療劑相關聯之不良副作用。因此，本發明化合物或組合物之另一適應症在於降低先前技術中用於治療青光眼之藥物之不良副作用，諸如與包括地美卡林 (demecarium)、碘依可酯及異氟磷 (isofluorophate) 的長效抗膽鹼酯酶藥劑相關聯之白內障之進展。

糖皮質激素與 DIGRA 之副作用比較

可比較糖皮質激素與 DIGRA 在用於治療例示性炎症時之副作用。

在一態樣中，於活體內或活體外測定至少一種不良副作

用之程度。舉例而言，藉由執行細胞培養且測定與該至少一種不良副作用相關聯之生物指標含量而於活體外測定該副作用之程度。該等生物指標可包括參與引起不良副作用之生物化學級聯或為引起不良副作用之生物化學級聯之產物的蛋白(例如，酶)、脂質、糖及其衍生物。下文進一步揭示代表性活體外測試方法。

在另一實施例中，在將該糖皮質激素或 DIGRA(或其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯)首次投予至該受檢者且使其存在於該受檢者中之後約1天時，於活體內測定該至少一種不良副作用之程度。在另一實施例中，在將該組合物首次投予至該受檢者且使其存在於該受檢者中之後約14天時測定該至少一種不良副作用之程度。在另一實施例中，在將該組合物首次投予至該受檢者且使其存在於該受檢者中之後約30天時測定該至少一種不良副作用之程度。或者，在將該等化合物或組合物首次投予至該受檢者且使其存在於該受檢者中之後約2、3、4、5或6個月時測定該至少一種不良副作用之程度。

在另一態樣中，將該用於治療該例示性炎症之糖皮質激素以足以對該炎症產生有益作用之劑量及頻率投予至該受檢者，其中該有益作用相當於約相同用時後本發明化合物或組合物所提供之有益作用。

糖皮質激素療法(諸如抗發炎療法)之最常見不良作用之一為類固醇性糖尿病。造成此不良病況之原因在於藉由誘導與由蛋白降解作用(糖皮質激素之分解代謝作用)所產生

之游離胺基酸的葡糖新生作用 (gluconeogenesis) 及代謝作用相關之肝酶之轉錄而刺激了肝臟中的葡糖新生作用。肝臟中分解代謝之關鍵酶為酪胺酸胺基轉移酶 ("TAT")。此酶之活性可由經治療之大鼠肝腫瘤細胞之細胞培養物以光度量測法進行測定。因此，可藉由量測此酶之活性來比較糖皮質激素與 DIGRA 引起之葡糖新生作用。舉例而言，在一程序中，用測試物質 (DIGRA 或糖皮質激素) 處理細胞 24 小時，且接著量測 TAT 活性。然後，比較所選 DIGRA 及糖皮質激素引起之 TAT 活性。可使用其他肝酶來替代 TAT，諸如磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase)、葡萄糖-6-磷酸酯酶或果糖-2,6-二磷酸酯酶。或者，可直接量測動物模型中之血糖含量且將針對選定病況用糖皮質激素治療之個體受檢者與針對相同病況用 DIGRA 治療之個體受檢者進行比較。

糖皮質激素療法之另一不良結果為 GC 誘導之白內障。可藉由於活體外量化化合物或組合物對穿過晶狀體細胞 (諸如哺乳動物晶狀體上皮細胞) 膜之鉀離子通量之影響來測定該化合物或組合物之致白內障潛能。舉例而言，可藉由電生理學技術或離子通量成像技術 (諸如藉助於使用螢光染料) 來測定該離子通量。美國專利申請公開案 2004/0219512 (以引用之方式併入本文中) 中揭示了測定化合物或組合物之致白內障潛能之例示性活體外方法。

糖皮質激素療法之另一不良結果為高血壓。可直接量測並比較針對發炎病況用糖皮質激素及 DIGRA 治療之相似匹

配受檢者的血壓。

糖皮質激素療法之另一不良結果為IOP增加。可直接量測並比較針對發炎病況用糖皮質激素及DIGRA治療之相似匹配受檢者的IOP。

例如，在上述程序中用於比較測試之糖皮質激素可選自由以下各物組成之群：21-乙醯氧基孕烯醇酮(21-acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍它米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地索奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、雙氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟潑尼酯(difluprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluzacort)、氟氯奈德(flucoronide)、雙氟美松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮氟欣諾隆(flucinolone acetonide)、氟西奈德(flucinsonide)、丁氟可丁(flucortin butyl)、氟可龍(flucortolone)、氟米龍、乙酸氟培龍(fluperolone acetate)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone

propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、乙酸鹵潑尼松(halopredone acetate)、氫可他酯(hydrocortarnate)、氫化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氫替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮(mazipredone)、甲羥松(medrysone)、甲潑尼松(meprednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、潑尼松龍、25-二乙胺基-乙酸潑尼松龍)、潑尼松龍磷酸鈉、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍戊酸酯(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安西龍(triamcinolone benetonide)、己曲安西龍(triamcinolone hexacetonide)、其生理學上可接受之鹽、其組合及其混合物。在一實施例中，該糖皮質激素係選自由以下各物組成之群：地塞米松、潑尼松、潑尼松龍、甲潑尼龍、甲羥松、曲安西龍、依碳酸氫替潑諾、其生理學上可接受之鹽、其組合及其混合物。在另一實施例中，該糖皮質激素可用於眼科使用。

測試1：在前段炎症(Anterior-Segment Inflammation)治療中比較具有式IV之DIGRA與兩種皮質類固醇及一種NSAID

1. 前言

發炎過程之起因係多面的，且特徵為涉及皆未得到確認之多種組分之複雜的細胞及分子事件。前列腺素係該等介體之一且在某些形式之眼炎症中起重要作用。兔眼中的前房穿刺術由於破壞血-眼房液屏障("BAB")而誘導發炎反應，此至少部分地係由前列腺素E₂介導[下文參考案1-3]。PGE₂之眼內或局部投藥會破壞BAB。[下文參考案4]。本研究中採用之治療進度係與白內障手術前外科醫生對患者採用之臨床NSAID(Ocufen)治療進度類似。吾人在兔穿刺術模型中對不同劑量之分離糖皮質激素受體激動劑("BOL-303242-X"，具有上式IV之化合物)進行了研究，與媒劑、地塞米松、氣替潑諾及氟比洛芬相比較評價了水性生物指標含量及虹膜-睫狀體MPO活性。

2. 方法

2.1 藥物與材料

2.1.1 測試物品

BOL-303242-X(0.1%、0.5%及1%局部調配物)、批號2676-MLC-107，Bausch & Lomb Incorporated ("B&L") Rochester, USA。

媒劑(10% PEG 3350；1% Tween 80；磷酸鹽緩衝劑，pH 7.00)，批號2676-MLC-107，B&L Rochester, USA。

Visumetazone[®](0.1%地塞米松局部調配物)，批號T253，Visufarma, Rome, Italy。

Lotemax[®](0.5%氣替潑諾局部調配物)，批號078061，B&L IOM, Macherio, Italy。

Ocufen®(0.03% 氟比洛芬局部調配物)，批號E45324，
Allergan, Westport, Ireland。

2.2 動物

物種：兔

品種：紐西蘭

來源：Morini(Reggio Emilia, Italy)

性別：雄性

實驗開始時年齡：10週

實驗開始時體重範圍：2.0-2.4 Kg

動物總數：28隻

標識：耳朵上標有文數字碼(亦即，A1意謂測試物品A
及動物1)。

合理性：該兔係藥效學研究中所用之標準非齧齒動物物種。根據有關研究人員之判斷，本研究中所用之動物數目係妥善執行此類研究所需之最少數目且符合全球法規指引。

環境適應/檢疫：到達後，獸醫工作人員中之成員評估動物之總體健康。在動物接收與實驗開始之間經過7天以使動物適應實驗室環境且觀察其感染疾病之進展。

動物飼養：將所有動物圈養在潔淨且消毒之屋子中：恆溫($22\pm 1^{\circ}\text{C}$)、濕度(相對，30%)及恆定亮-暗週期(8.00至20.00之間為亮)。市售食品及自來水可隨意取用。在實驗之前才測量其體重(表T-1)。所有動物之體重均在體重分布曲線之中心部分(10%)內。有四隻兔用來自同一賣主之年

齡及體重類似之動物替代，因為其中有三隻顯示眼部發炎症狀及一隻在達到時便死亡。

動物福利規定：所有實驗均使用研究動物根據ARVO(視覺與眼科研究協會(Association for Research in Vision and Ophthalmology))指導執行。本研究中並不存在已得到充分驗證以容許使用活動物替代之替代測試系統。已做出了各種努力以在本研究所需動物數目降至最低的同時獲得大量的資訊。據吾人所知，本研究並非多餘或重複。本研究方案接受了卡塔尼亞大學(University of Catania)動物實驗管理小組(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)之審查且獲得了批准，且服從動物福利保護之認可標準。

2.3 實驗準備

2.3.1 研究設計及隨機化

如下表所示，將28隻兔隨機分配成7組(每組4隻動物)。

表 8

| 組別 | 兔隻數 | 治療 | 觀察及量測 | 終止及檢定 |
|-----|-----|----------|---|---|
| I | 4 | CTR | 首次穿刺術之前180、120、90及30 min及首次穿刺術之後15、30、90 min時50 μ l滴入 | 第二次穿刺術之後立即終止。 收集眼房液以進行PGE ₂ 、蛋白、白血球及LTB ₄ 量測。 收集虹膜-睫狀體以進行MPO活性量測。 |
| II | 4 | 1% BOL | | |
| III | 4 | 0.5% BOL | | |
| IV | 4 | 0.1% BOL | | |
| V | 4 | 0.5% LE | | |
| VI | 4 | 0.1% Dex | | |
| VII | 4 | 0.03% F | | |

CTR=媒劑；BOL=BOL-303242-X；LE=依碳酸氣替潑諾；
Dex=地塞米松；F=氟比洛芬。

對各測試物品隨機指派字母A至G：

A=媒劑(10% PEG3350/1% Tween 80/PB pH 7.00)

B=Ocufer(氟比洛芬0.03%)

C=Visumetazone(地塞米松0.1%)

D=Lotemax(依碳酸氣替潑諾0.5%)

E=BOL-303242-X 0.1%(1 mg/g)

F=BOL-303242-X 0.5%(5 mg/g)

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

2.3.2 用於MPO檢定之試劑準備

2.3.2.1 磷酸鹽緩衝劑(50 mM；pH=6)

用水將3.9 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶解於量瓶中，達到500 ml。用3 N NaOH將pH值調節至pH=6。

2.3.2.2 溴化十六烷基三甲基銨(0.5%)

將0.5 g溴化十六烷基三甲基銨溶解於100 ml磷酸鹽緩衝劑中。

2.3.2.3 二鹽酸鄰聯茴香胺(0.0167%)/ H_2O_2 (0.0005%)溶液

新鮮製備該溶液。用水將10微升 H_2O_2 (30重量%)稀釋至1 ml(溶液A)。將7.5 mg二鹽酸鄰聯茴香胺溶解於45 ml磷酸鹽緩衝劑中且添加75 μl 溶液A。

2.4 實驗方案

2.4.1 動物治療及樣本收集

將各兔置於約束裝置中且標有文數字碼。在首次穿刺術

之前180、120、90及30 min時，接著在首次穿刺術之後15、30、90 min時，向雙眼結膜囊中滴入調配物(50 μ l)。為執行首次穿刺術，藉由靜脈注射5 mg/kg Zoletil[®] (Virbac；2.5 mg/kg鹽酸替來他明(tiletamine)及2.5 mg/kg鹽酸唑拉西洋(zolazepam))將動物麻醉且向眼中投予一滴局部麻醉劑(Novesina[®]，Novartis)。用與結核菌素(tuberculin)注射器相連之26 G針執行前房穿刺術；將針經角膜插入前房中，注意不要破壞組織。首次穿刺術後2小時，用0.4 ml Tanax[®](Intervet International B.V.)處死動物，並執行第二次穿刺術。在第二次穿刺術時移出約100 μ l眼房液。立即將眼房液分成四等份並於-80 $^{\circ}$ C下儲存直至進行分析。然後，摘出雙眼並小心切除虹膜-睫狀體，置於聚丙烯管中，且於-80 $^{\circ}$ C下儲存直至進行分析。

2.4.2 瞳孔直徑量測

在首次穿刺術之前180 min及5 min及第二次穿刺術之前5 min，用Castroviejo測徑規量測雙眼瞳孔直徑。

2.4.3 臨床評估

在首次穿刺術之前180 min及5 min及第二次穿刺術之前5 min，由裂隙燈(4179-T；Sbisà, Italy)執行雙眼臨床評估。根據以下方案指定臨床評分。

0=正常

1=虹膜及結膜血管之不連續擴張

2=虹膜及結膜血管之中等擴張

3=強虹膜充血及前房閃光

4=強虹膜充血及前房閃光，並出現纖維素性滲出物。

2.4.4 前列腺素E₂(PGE₂)量測

為定量測定眼房液中之PGE₂，吾人使用了PGE₂免疫檢定制套組(R&D Systems；目錄號KGE004；批號240010)。用具備該套組之標準稀釋溶液將11微升或16 μl眼房液稀釋至110 μl或160 μl。將100微升樣本或標準液載入96孔板中且以板式布局進行記錄。根據套組中所述之檢定制程序處理樣本。使用設定為450 nm(於540 nm下進行波長校正)之微板讀取器(GDV, Italy；型號DV 990 B/V6)進行校準並分析樣本。

2.4.5 蛋白量測

為測定眼房液中之蛋白濃度，吾人使用了蛋白量化套組(Protein Quantification Kit)(Fluka；目錄號77371；批號1303129)。用水將5微升眼房液稀釋至100 μl。將20微升樣本及標準液載入96孔板中且以板式布局進行記錄。根據套組中所述之檢定制程序處理樣本。使用設定為670 nm之微板讀取器(GDV, Italy；型號DV 990 B/V6)進行校準並分析樣本。

2.4.6 白血球(PMN)量測

為測定白血球之數目，吾人使用了血球計(Improved Neubauer Chamber；Bright-line, Hausser Scientific)及Polyvar 2顯微鏡(Reichert-Jung)。

2.4.7 白三烯B₄(LTB₄)量測

為定量測定眼房液中之LTB₄濃度，吾人使用了LTB₄免

疫檢定套組 (R&D Systems ; 目錄號 KGE006 ; 批號 243623)。用具備該套組之標準稀釋溶液將 11 μ l 眼房液稀釋至 110 μ l。將 100 μ l 樣本及標準液載入 96 孔板中且以板式布局進行記錄。根據套組中所述之檢定程序處理樣本。使用設定為 450 nm (於 540 nm 下進行波長校正) 之微板讀取器 (GDV, Italy ; 型號 DV 990 B/V6) 進行校準並分析樣本。

2.4.8 髓過氧化物酶 (MPO) 量測

如 Williams 等人先前所述，量測 MPO 之活性。[5]。將虹膜-睫狀體小心乾燥，稱重，並浸入 1 ml 溴化十六烷基三甲基銨溶液中。然後，藉由超音波均質機 (HD 2070, Bandelin electronic) 於冰上將樣本超音波處理 10 sec，凍融三次，超音波處理 10 sec，且於 14,000 g 下離心 10 min，以移除細胞碎片。將一上清液等分試樣 (40-200 μ l) 用二鹽酸鄰聯茴香胺 / H_2O_2 溶液稀釋至 3 ml。藉由分光光度計 (UV/Vis Spectrometer Lambda EZ 201 ; Perkin Elmer) 連續監控 460 nm 下之吸光度改變，歷時 5 min。測定各樣本之直線斜率 (Δ /min) 且使用斜率如下計算組織中之 MPO 單元數目：

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

其中， $\epsilon = 11.3 \text{ mM}^{-1}$ 。

各值表示為 MPO 單元 / g 組織。

2.5 資料分析

將瞳孔直徑、 PGE_2 、蛋白、PMN 及 MPO 表示為平均值

±SEM。使用單因子ANOVA，隨後使用Newman-Keuls事後測試(post hoc test)來執行統計學分析。臨床評分係表示為眼之百分比(%)，且使用Kruskal-Wallis，隨後使用Dunn事後測試來執行統計學分析。在兩種情況中均將 $P < 0.05$ 視為統計學顯著。使用Prism 4軟體(GraphPad Software, Inc.)進行分析及繪圖。

3. 結果

3.1 瞳孔直徑量測

原始資料展示於表T-2及T-3中。在CRT與所有治療之間未發現統計學顯著性。

3.2 臨床評估

原始資料展示於表T-4及T-5中。僅0.5% LE組顯示相對於CTR之顯著差異性($p < 0.05$)。

3.3 前列腺素E₂(PGE₂)量測

原始資料展示於表T-6及T-7中。治療0.03% F、0.5% LE、0.1% BOL及0.5% BOL相對於CTR具有統計學顯著性($p < 0.05$)。

3.4 蛋白量測

原始資料展示於表T-8及T-9中。已發現治療0.03% F及1% BOL相對於CTR($p < 0.001$)及0.5% BOL相對於CTR($p < 0.05$)之統計學顯著性。

3.5 白血球(PMN)量測

原始資料展示於表T-10及T-11中。所有治療相對於CTR均具有統計學顯著性($p < 0.001$)。

3.6 白三烯 B₄(LTB₄)量測

所有樣本皆處在檢定之定量界限(約 0.2 ng/ml)以下。

3.7 髓過氧化物酶(MPO)量測

原始資料展示於表 T-12 及 T-13 中。已發現所有治療相對於 CTR 之統計學顯著性：關於 0.03% F， $p < 0.01$ ；且關於 0.1% Dex、0.5% LE、0.1% BOL、0.5% BOL 及 1% BOL， $p < 0.001$ 。

4. 討論

由所產生之資料得到以下初步結論：

- BOL-303242-X 在此模型中具有活性。
- 在該等濃度之 BOL-303242-X 及 NSAID 及類固醇陽性對照物之間無較大差異性。

關於 BOL-303242-X 不具有意義深遠的劑量反應，或許原因在於吾人利用了該等劑量下之最大功效或最大藥物暴露。然而，結果表明，如同一些通常所認可之先前技術中之類固醇或 NSAID，BOL-303242-X 亦為有效的消炎藥。一些其他更初步的資料(未顯示)表明，BOL-303242-X 不具有皮質類固醇類之某些副作用。

5. 參考文獻

1. Eakins KE (1977). Prostaglandin and non prostaglandin-mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. *Exp. Eye Res.*, 第 25 卷, 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.*, 第17卷, 445-448。

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

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

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.*, 第2卷, 465-469。

表 T-1：恰好在實驗前量測之兔體重

| 兔ID | 性別 | 體重(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 |
| 平均值 ± S.D. | | 2236.8 ± 89.2 |

表 T-2 在 -180 min(基本)、-5 min(首次穿刺術之前 5 min) 及 +115 min(第二次穿刺術之前 5 min)時之瞳孔直徑原始資料，及 +115 min時之值與 -180 min時之值之間的所計算差值。

| 治療 | 兔ID | 眼 | 直徑(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% Dex | 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 |

表 T-3 T3= +115 min(第二次穿刺術之前5 min)時之瞳孔直徑值與T1= -180 min(基本)時之值之間的差值(平均值± SEM)

| 治療 | 兔組ID | 平均值(mm) $\Delta(T3 - T1)$ | SEM | n |
|----------|------|------------------------------|------|---|
| CTR | A | -1.4 | 0.12 | 8 |
| 0.03% F | B | -0.9 | 0.22 | 8 |
| 0.1% Dex | 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 |

表 T-4 在 -180 min(基本)、-5 min(首次穿刺術之前5 min)及+115 min(第二次穿刺術之前5 min)時之臨床評分原始資料

| 治療 | 兔ID | 眼 | 臨床評分 | | |
|-----|-----|----|----------|--------|----------|
| | | | -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% Dex | 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 |

表 T-5 在 -180 min(基本)、-5 min(首次穿刺術之前 5 min) 及 +115 min(第二次穿刺術之前 5 min)時表示為眼之百分比的臨床評分

| 治療 | 兔組 ID | N (眼) | 評分(%) | | | | |
|----------|-------|-------|-------|----|----|----|----|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| -180 min | | | | | | | |
| CTR | A | 8 | 100 | -- | -- | -- | -- |
| 0.03% F | B | 8 | 100 | -- | -- | -- | -- |
| 0.1% Dex | 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% Dex | 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% Dex | 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 | -- | -- |

表 T-6 第二次穿刺術時收集之眼房液樣本中 PGE₂ 含量之
原始資料

| 治療 | 樣本 | 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% Dex | 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 |

¹N/A=無可用資料。

²N/D=不可偵測，在定量界限以下。

表 T-7 第二次穿刺術時收集之眼房液樣本中 PGE₂ 之含量
(平均值 ± SEM)

| 治療 | 樣本組 | 平均值 (ng/ml) | SEM | n |
|----------|-----|----------------|-------|---|
| CTR | A | 2.815 | 0.449 | 7 |
| 0.03% F | B | 1.189 | 0.209 | 8 |
| 0.1% Dex | 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 |

表 T-8 第二次穿刺術時收集之眼房液樣本中蛋白含量之
原始資料

| 治療 | 樣本 | 蛋白 (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% Dex | 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 |

¹N/A=無可用資料

表 T-9 第二次穿刺術時收集之眼房液樣本中之蛋白含量
(平均值±SEM)

| 治療 | 樣本組 | 平均值 (mg/ml) | SEM | n |
|----------|-----|----------------|-------|---|
| CTR | A | 39.364 | 3.754 | 7 |
| 0.03% F | B | 20.910 | 1.648 | 7 |
| 0.1% Dex | 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 |

表 T-10 第二次穿刺術時收集之眼房液樣本中 PMN 數目之
原始資料

| 治療 | 樣本 | PMN (數目/ 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% Dex | 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 |

¹N/A=無可用資料

表 T-11 第二次穿刺術時收集之眼房液樣本中之 PMN 數目
(平均值 ± SEM)

| 治療 | 樣本組 | 平均值 (數目/ μ l) | SEM | n |
|----------|-----|----------------------|-------|---|
| CTR | A | 68.571 | 6.701 | 7 |
| 0.03% F | B | 30.000 | 5.345 | 7 |
| 0.1% Dex | 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 |

表 T-12 第二次穿刺術之後收集之虹膜-睫狀體樣本中 MPO
活性之原始資料

| 治療 | 樣本 | 虹膜-睫狀體 重量(mg) | ¹ 體積 (μ l) | ² Δ /min | MPO單元/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% Dex | 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體積=稀釋至 3 ml 以供分析之上清液之等分試樣(μ l)

² Δ /min=每隔 15 sec 記錄之直線斜率之平均值(歷時 5 min)

³N/A=無可用資料

表 T-13 第二次穿刺術之後收集之虹膜-睫狀體樣本中之
MPO活性(平均值±SEM)

| 治療 | 樣本組 | 平均值 MPO單元/g | SEM | n |
|----------|-----|----------------|-------|---|
| CTR | A | 1.703 | 0.297 | 8 |
| 0.03% F | B | 0.906 | 0.151 | 8 |
| 0.1% Dex | 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 |

● 測試 2：BOL-303242-X 對抑制人類角膜上皮細胞中 IL-1 β 誘導之細胞因子表現之影響

1. 背景/基本原理

與免疫細胞相關之細胞因子含量直接指示了該等細胞於發炎病況中之活性。該等細胞因子之含量減少指示測試化合物對炎症之積極治療作用。本研究係經設計以測定 BOL-303242-X 對人類角膜上皮細胞 ("HCEC") 中 IL-1 β 誘導之細胞因子產生的影響。

2. 目的

● 為測定 BOL-303242-X 對原生人類角膜上皮細胞中 IL-1 β 刺激之細胞因子表現的影響，使用 30 細胞因子 Luminex 套組。使用地塞米松作為對照物。

3. 實驗設計

將原生 HCEC 接種至 24 孔板中。24 h 後，用媒劑、IL-1 β 、IL-1 β + 地塞米松或 IL-1 β + BOL-303242-X 於 EpiLife 基礎培養基中處理細胞歷經 18 h (表 T-14)。重複三次執行各

處理。收集培養基，且將其用於使用30細胞因子Luminex套組測定細胞因子含量。藉由alarBlue檢定(LP06013)測定細胞存活力。

| 組別* | 第1天 | 第2天：用測試藥劑於EpiLife基礎培養基中處理細胞歷經18 h | 第3天 |
|-----|---|--------------------------------------|------------------------------|
| 1 | 將細胞於EpiLife培養基中接種至24孔板中(5×10 ⁵ /孔，於0.5 ml培養基中) | 對照物(0.1% DMSO) | 對培養基進行Luminex檢定；對細胞進行細胞存活力檢定 |
| 2 | | 10 ng/ml IL-1β | |
| 3 | | 10 ng/ml IL-1β + 1 nM地塞米松 | |
| 4 | | 10 ng/ml IL-1β + 10 nM地塞米松 | |
| 5 | | 10 ng/ml IL-1β + 100 nM地塞米松 | |
| 6 | | 10 ng/ml IL-1β + 1 μM地塞米松 | |
| 7 | | 10 ng/ml IL-1β + 10 μM地塞米松 | |
| 8 | | 10 ng/ml IL-1β + 1 nM BOL-303242-X | |
| 9 | | 10 ng/ml IL-1β + 10 nM BOL-303242-X | |
| 10 | | 10 ng/ml IL-1β + 100 nM BOL-303242-X | |
| 11 | | 10 ng/ml IL-1β + 1 μM BOL-303242-X | |
| 12 | | 10 ng/ml IL-1β + 10 μM BOL-303242-X | |

*每組三個重複孔

地塞米松：

批號：016K14521

母體 MW：392.46

母體：總 MW 比率 = 1.0

BOL-303242-X：

批號：6286

母體 MW：462.48

母體：總 MW Ratio = 1.0

4. 資料分析

基於由Luminex檢定出之各細胞因子之標準曲線，使用平均螢光強度(MFI)獲得各細胞因子之濃度(以pg/ml為單

位)。使用各細胞因子之標準曲線線性範圍來確定細胞因子濃度。對各樣本之雙重複值求平均值。將資料表示為平均值 \pm SD。使用單因子ANOVA-Dunnett測試執行統計學分析，且將 $P < 0.05$ 視為統計學顯著。

5. 結果

在各種治療中未觀察到對細胞代謝活性(如由alamarBlue檢定所量測)之統計學顯著影響。

本研究中偵測到大量的30種細胞因子中之16種，且所偵測到的14種細胞因子中之13種係受10 ng/ml IL-1 β 刺激(表T-14)。將IL-1 β 自分析中排除，因為其為刺激物。將IL-1ra排除，因為MFI不在標準範圍之內。

地塞米松及BOL-303242-X顯著抑制IL-1 β 刺激之細胞因子產生，對六種細胞因子(IL-6、IL-7、MCP-1、TGF- α 、TNF- α 及VEGF)具有可比效力，且觀察到在1 nM時對IL-6及在10 nM時對MCP-1、TGF- α 及TNF- α 具有顯著抑制作用(表T-14及圖1A-1F)。

BOL-303242-X亦顯著抑制IL-1 β 刺激之G-CSF產生，相比於地塞米松，其效力更佳，且在10 μ g/ml時觀察到BOL-303242-X之顯著抑制作用，而未觀察到地塞米松對此細胞因子之顯著作用(圖2)。

BOL-303242-X亦顯著抑制IL-1 β 刺激之細胞因子產生，對三種細胞因子(GM-CSF、IL-8及RANTES)而言，其效力低於地塞米松。在1 nM時觀察到了地塞米松對GM-CSF之顯著抑制作用，而在10 nM時觀察到了BOL-303242-X對

GM-CSF之顯著抑制作用。在1 μ M時觀察到了地塞米松對RANTES之顯著抑制作用，而未觀察到BOL-303242-X對此細胞因子之顯著作用(圖3A-3C)。

6. 結論

在IL-6、IL-7、TGF- α 、TNF- α 、VEGF及MCP-1之情形下，BOL-303242-X及地塞米松具有抑制HCEC中IL-1 β 刺激之細胞因子產生的可比效力。在抑制HCEC中IL-1 β 刺激之G-CSF產生時，BOL-303242-X比地塞米松更有效。在抑制HCEC中IL-1 β 刺激之GM-CSF、IL-8及RANTES產生時，BOL-303242-X之效力稍低於地塞米松。

表 T-14

地塞米松及BOL-303242-X對原生人類角膜上皮細胞中IL-1 β 刺激之細胞因子產生之抑制

| 所偵測之 細胞因子 * | 以IL-1 β 刺激(10 ng/ml) | 以地塞米松抑制(μ M) | | | | | 以BOL-303242-X抑制 (μ M) | | | | |
|-------------------|----------------------------------|-------------------|----------|-----|---|----|-------------------------------|----------|-----|---|----|
| | | 0.0 01 | 0.0 1 | 0.1 | 1 | 10 | 0.0 01 | 0.0 1 | 0.1 | 1 | 10 |
| G-CSF | X | | | | | | | | | | X |
| GM-CSF | X | X | X | X | X | X | X | X | X | 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 |

註：(*)未偵測到EGF、嗜酸性粒細胞趨化因子、弗拉塔凱 (Fractalkine)、IFN γ 、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-13、IL15、IL-17、IL-2、IL-4、IL-5、sCD40L。將IL-1 β 自分析中排除，因為其為刺激物。將IL-1ra排除，因為MFI在標準範圍之外。

測試3：評估一天四次單側投予局部Bol-303242-X(歷時33天)對紐西蘭白兔眼內壓之影響

前言

本研究之目標在於評估一天四次向右眼投予局部BOL-303242-X(歷時33天)對紐西蘭白兔眼內壓(IOP)之影響。31天後由於高死亡率及有限的測試物品供應而停止給藥。附錄1(Appendix 1)中附有實驗方案。

材料與方法

測試物品

確定以下三種測試物品：

10 mg/g BOL-303242-X眼科懸浮液(批號2676-MLC-270)；

5 mg/g BOL-303242-X眼科懸浮液(批號2676-MLC-270)；

1 mg/g BOL-303242-X眼科懸浮液(批號2676-MLC-270)。

亦提供陰性對照物(平衡鹽溶液(BSS)，B. Braun Medical Inc.，批號J6N011，過期日10/08)及陽性對照物(0.1%地塞米松眼科懸浮液(Maxidex[®]，Alcon Laboratories, Inc.，批

號 114619F，過期日 01/09))。以即用形式提供調配物且於室溫下儲存。在投予劑量之前震盪懸浮液以使其再懸浮。

測試系統

動物

自 Rabbit Source(Ramona, CA)獲得 75 隻雌性紐西蘭白兔。在 IOP 訓練開始時，動物為 6-8 週大，且隨機化時稱重為 1.38-2.05 kg。實驗方案規定動物體重應至少為 1.5-2.5 kg；此偏差對研究結果並無影響。藉由耳朵標記及籠子卡片識別動物。

動物飼養

在動物到達之後隨即進行檢查以確保其均為健康的，且在納入研究之前進行檢疫歷經 10 天。檢疫時段結束時，再次檢查動物以獲得全面健康參數及任何眼科解剖異常。根據內部操作程序執行檢疫。

將動物圈養於單獨、懸掛、不鏽鋼籠子中。根據內部操作程序執行圈養及衛生設施提供。

為動物提供經 Teklad 認證的全球高纖維兔飲食(Teklad Certified Global High Fiber Rabbit Diet)。由賣主 Harlan Teklad 提供飲食認證及分析。未執行製造商所提供情形以外的分析。動物可隨意取用自來水。已知水中不含污染物，且未執行當地水資源管理局(water district)所提供及內部操作程序所規定以外的其他分析。

根據內部操作程序監控環境參數。研究室溫為 65-72 °F，相對濕度為 58-77%。

治療前檢查

在納入研究之前，使每隻動物經歷治療前眼科檢查(裂隙燈及間接檢眼鏡檢查)。根據McDonald Shadduck系統對觀察結果評分且使用標準化資料收集表進行記錄。納入研究之驗收準則如下：結膜充血與腫脹之評分 ≤ 1 ；所有其他觀察變數之評分為0。

IOP調理及預選

使75隻兔經受兩週IOP訓練以對其進行調理，從而用於IOP量測。使用Medtronic Solan型號30經典氣壓式眼壓計(pneumatometer)測定每隻動物雙眼之IOP。在IOP量測之前向每隻眼輸送0.5%鹽酸普洛拍拉卡因(Proparacaine)(1滴)。建立兩點週日曲線：每週週一、週三及週五上午8點及下午12點(該等時間點中各時間點之 ± 1 小時範圍內)記錄IOP。記錄量測時間。在兩週IOP調理期間，一隻兔死亡，且兩隻兔因健康狀況不佳而被實行安樂死。

兩週調理結束時，基於各時間點IOP量測結果之一致性選擇50隻兔用於局部給藥。對所選兔繼續量測IOP歷時一週。

隨機化

在給藥之前，將50隻動物稱重且隨機分配成5個治療組。治療組描述於表T3-1中。根據經修改的拉丁方格將動物隨機化為治療組。

局部給藥程序

在第1-31天，動物右眼接受每日局部劑量之適當測試物

品。每隔2小時投藥一劑，每天四次向動物給藥。使用經校準之50 μ L移液管投予劑量。給藥後立即將眼皮閉合10秒鐘。記錄各劑量投予時間。

實驗方案指出應每天四次歷時33天向動物給藥。依照項目發起人及研究主持人(Sponsor and Study Director)的決議，31天後由於高死亡率及有限的測試物品供應而停止給藥。此偏差對研究結果並無不良影響。

死亡率/發病率

每天兩次觀察動物之死亡率/發病率。利用靜脈注射市售安樂死溶液對經判定瀕死之動物實行安樂死。

體重

在隨機化時將動物稱重。

眼內壓量測

在第3、5、10、12、16、18、22、24、26、30及32天量測每隻動物雙眼之眼內壓("IOP")。用Medtronic Solan型號30靜電氣壓式眼壓計對IOP進行評估。IOP量測之前向每隻眼輸送0.5%鹽酸普洛拍拉卡因(1滴)。在每週週一、週三及週五量測IOP。建立兩點週日曲線：週三於上午8點及下午12點以及之後數天於上午8點及下午2點記錄IOP(該等時間點中各時間點之 ± 1 小時範圍內)。記錄量測時間。

眼科觀察

在第5、12、22、26及33天時，於首次給藥之前執行眼科檢查(裂隙燈)。根據McDonald Shadduck系統對眼部表徵(ocular findings)評分且使用標準資料收集表進行記錄。

研究完成

在最後眼科觀察(第33天)完成之後，使剩餘動物返回生態飼養場(vivarium)。

統計學分析

在每一量測間隔時對各治療組之IOP資料製作敘述性統計表(左右眼分別製作)。統計表包括觀察次數("N")、平均值、標準偏差("STD")及標準誤差("SEM")。使用統計學分析系統(Statistical Analysis Systems)(SAS Institute, Inc., Cary, NC, V8.0)對IOP結果執行統計學分析。使用變異數分析/GLM程序，接著使用Tukey標準化範圍測試(Tukey, 1985)對參數進行評估以便對各組平均值進行事後比較。對於所有統計學程序，將顯著水準設定為 $p < 0.05$ 之機率。在每一間隔時比較各組IOP平均值，左右眼分別進行比較。

將以下六隻動物之IOP資料自組統計表中排除：組A，第3081號、第3037號、第3068號及第3011號；組C，第3034號；及組E，第3084號。被排除之組A動物對地塞米松投藥未顯示IOP反應，且被排除之組C及組E動物具有無關的IOP資料。

動物福利陳述

執行本研究以開發紐西蘭白兔眼內壓之高血壓模型。探索執行本研究之替代方法；然而，為妥善開發該模型，需要全身測試系統。本研究服從所有國內動物福利政策且得到了動物實驗管理小組的批准。

結果

死亡率

死亡率資料呈現於表 T3-2 中。在第 11 天及第 33 天之間，10 隻兔死亡或被實行安樂死，如下所述：10 隻兔中 6 隻服用地塞米松，10 隻兔中 1 隻服用 10 mg/g BOL-303242-X(0.5 mg/劑)，10 隻兔中 2 隻服用 5 mg/g BOL-303242-X(0.25 mg/劑)，且 10 隻兔中 1 隻服用 1 mg/g BOL-303242-X(0.05 mg/劑)。注意到 7 隻兔在死亡或安樂死之前具有腹瀉，常描述為嚴重及出血。注意到 2 隻被發現死亡的兔不具有健康狀況不佳之症狀。下表展示關於所觀察死亡率之其他資訊。

| 組別 | 兔編號 | 治療(一天四次) | 死亡日 (1) | 記錄註解 |
|----|------|------------------------------------|------------|-------------------------------------|
| A | 3011 | 0.1%地塞米松 (0.05 mg/劑) | 23 | 由於大量嚴重出血性腹瀉而實行安樂死。注意到營養不良及厭食。 |
| A | 3016 | 0.1%地塞米松 (0.05 mg/劑) | 27 | 被發現死亡。未出現死後僵直。 |
| A | 3037 | 0.1%地塞米松 (0.05 mg/劑) | 25 | 由於嚴重出血性腹瀉而實行安樂死。注意到脫水、昏睡及惡病質 |
| A | 3038 | 0.1%地塞米松 (0.05 mg/劑) | 13 | 由於嚴重出血性腹瀉而實行安樂死。 |
| A | 3068 | 0.1%地塞米松 (0.05 mg/劑) | 25 | 由於嚴重出血性腹瀉而實行安樂死。注意到脫水、昏睡及惡病質 |
| A | 3086 | 0.1%地塞米松 (0.05 mg/劑) | 27 | 安樂死。非常病態/不佳的健康狀況；左(未經治療)眼突出。 |
| B | 3008 | 10 mg/g BOL-303242-X (0.5 mg/劑) | 11 | 被發現死亡。注意到第 9 天具有顯著腹瀉以及服藥眼中具有微黃色排出液。 |
| C | 3028 | 5 mg/g BOL-303242-X (0.25 mg/劑) | 17 | 由於嚴重腹瀉而實行安樂死。 |

| | | | | |
|---|------|------------------------------------|----|------------------------------------|
| C | 3074 | 5 mg/g BOL-303242-X (0.25 mg/劑) | 33 | 在最後的眼部檢查之前由於呼吸道感染而實行安樂死。第26天注意到腹瀉。 |
| D | 3010 | 1 mg/g BOL-303242-X (0.05 mg/劑) | 29 | 被發現死亡 |

(1) 安樂死或被發現死亡之日

剩餘兔存活下來，直至研究完成(第33天)。注意到一隻服用 10 mg/g BOL-303242-X(0.5 mg/劑)之存活兔在第18天具有腹瀉(組B，第3048號)。

眼科觀察

裂隙燈眼科觀察結果呈現於表T3-3中。眼科觀察評分之關鍵呈現於表T3-4中。大多數觀察時，眼表現正常。偶爾見到輕微結膜充血(評分=1)，主要出現於經治療之右眼中，與測試物品或對照物品無一致性關聯。僅有的其他表徵為未治療左眼中之小面積角膜色素沉著(組A，第3086號)、服用 10 mg/g BOL-303242-X之右眼中的微小角膜癍痕(組B，第3083號)及服用 1 mg/g BOL-303242-X之右眼中的結膜下出血(組D，第3043號)。所觀察到的角膜損傷可與氣壓式眼壓測定程序有關。

眼內壓量測

IOP資料之敘述性統計表呈現於表T3-5(左眼，上午)、表T3-6(右眼，下午)、表T3-7(左眼，下午)及表T3-8(右眼，下午)中。

對於所有組而言，平均IOP在整個研究中係變化的；各組內左右眼之變化類似。對於所有組(包括BSS劑量組)而

言，左右眼上午及下午讀數之平均IOP於第5天至第10天之間達到最大值。研究期間IOP自上午至下午之週日改變不明顯，可能歸因於下午量測之前對兔之每日餵食。

對於地塞米松組(組A)而言，左右眼之平均IOP在治療開始之後急劇增加。在研究之任何點，BOL-303242-X組(組B-D)之平均IOP均未見此增加。在數天中，地塞米松組(組A)一隻或兩隻眼之平均IOP顯著高於($p < 0.05$)其他組對應眼之平均IOP。上午比下午更常見此差異，且與經治療之右眼相比，其關於未經治療之左眼出現於更多時間點。在上午而非下午，服用BSS之右眼(組E)的平均IOP一般低於服用BOL-303242-X之右眼(組B-D)的平均IOP。在BSS組與BOL-303242-X組之間未見平均IOP之統計學顯著($p < 0.05$)差異。

結論

本研究之目標在於評估一天四次向右眼投予局部BOL-303242-X(歷時33天)對紐西蘭白兔眼內壓(IOP)之影響。總之，於兔眼中一天四次長達31天之BOL-303242-X懸浮液(0.05、0.25或0.5 mg/劑)、地塞米松懸浮液(0.05 mg/劑)或平衡鹽溶液之單側局部滴注會引起偶發的輕微結膜充血。服用地塞米松長達31天引起之死亡率(每10隻兔中6隻死亡)高於服用BOL-303242-X長達31天引起之死亡率(根據劑量水平，每10隻兔中1-2隻死亡)。與每日服用地塞米松相比，每日服用BOL-303242-X懸浮液不會增加IOP。

表 T3-1

治療組

| 組別 | 隻數 | 治療(一天四次) | 給藥位置 (右眼) | 劑量 體積 | 藥物劑 量含量 | 預定研究完 成 ⁽¹⁾ |
|----|----|---------------------------------|--------------|----------|------------|---------------------------|
| A | 10 | 0.1%地塞米松(Maxidex [®]) | 局部 | 50 µL | 0.05 mg/劑 | 第33天 |
| B | 10 | 10 mg/g BOL-303242-X | 局部 | 50 µL | 0.5 mg/劑 | 第33天 |
| C | 10 | 5 mg/g BOL-303242-X | 局部 | 50 µL | 0.25 mg/劑 | 第33天 |
| D | 10 | 1 mg/g BOL-303242-X | 局部 | 50 µL | 0.05 mg/劑 | 第33天 |
| E | 10 | 平衡鹽溶液 | 局部 | 50 µL | N/A | 第33天 |

N/A=不適用

(1)每日直至第31天執行給藥。第33天執行最後的眼科檢查。

表 T3-2

死亡率

| 組別 | 隻數 | 治療(一天四次) | 給藥位置 (右眼) | 劑量體 積 | 藥物劑 量含量 | 預定研究 完成 ⁽¹⁾ | 死亡 率 ⁽²⁾ |
|----|----|-------------------------------------|--------------|----------|------------|---------------------------|------------------------|
| A | 10 | 0.1%地塞米松 (Maxidex [®]) | 局部 | 50 µL | 0.05 mg/劑 | 第33天 | 6/10 ⁽³⁾ |
| B | 10 | 10 mg/g BOL-303242-X | 局部 | 50 µL | 0.5 mg/劑 | 第33天 | 1/10 ⁽⁴⁾ |
| C | 10 | 5 mg/g BOL-303242-X | 局部 | 50 µL | 0.25 mg/劑 | 第33天 | 2/10 ⁽⁵⁾ |
| D | 10 | 1 mg/g BOL-303242-X | 局部 | 50 µL | 0.05 mg/劑 | 第33天 | 1/10 ⁽⁶⁾ |
| E | 10 | 平衡鹽溶液 | 局部 | 50 µL | N/A | 第33天 | 0/10 |

N/A=不適用

(1)每日直至第31天執行給藥。第33天執行最後的眼科檢

查。

(2)將死亡率表示為研究完成之前被發現死亡或安樂死之動物數/組內動物數。

(3)組 A 之 1 隻兔於第 27 天被發現死亡。組 A 之 5 隻兔因嚴重腹瀉於第 13 天至第 27 天之間被實行安樂死。

(4)組 B 之 1 隻兔於第 11 天被發現死亡；觀察到其於第 10 天具有腹瀉。

(5)組 C 之 1 隻兔因嚴重腹瀉於第 17 天被實行安樂死。另一隻兔因呼吸道感染在最後的眼科檢查之前於第 33 天被實行安樂死。

(6)組 D 之 1 隻兔於第 29 天被發現死亡。

表 T3-3

眼科觀察(裂隙燈)

| 組別 | 動物編號 | 治療(一天四次) | 眼 | 天 | 眼科觀察 ⁽¹⁾ | 評分 |
|----|------|----------|---|------------------|---------------------|-------------------------|
| A | 3016 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5 12、22、26 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| A | 3081 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 22 5、12、26、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| A | 3086 | 未經治療 | 左 | 26 5、12、22 | Cornea AN | 1 ⁽²⁾ N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12、22、26 | AN | N/A |
| A | 3037 | 未經治療 | 左 | 5、12、22 | AN | N/A |

| | | | | | | |
|---|------|----------|---|---------------|----|-----|
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12、22 | AN | N/A |
| A | 3006 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| A | 3068 | 未經治療 | 左 | 5、12、22 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12、22 | AN | N/A |
| A | 3033 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| A | 3029 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| A | 3011 | 未經治療 | 左 | 5、12、22 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12、22 | AN | N/A |
| A | 3038 | 未經治療 | 左 | 5、12 | AN | N/A |
| | | 0.1%地塞米松 | 右 | 5、12 | AN | N/A |

AN=表現正常。N/A=不適用。見表T3-4，關於眼科觀察評分之關鍵。

(1)在當天第一劑量之前進行觀察。

(2)角膜中心小面積色素沉著。

表 T3-3(續)

眼科觀察(裂隙燈)

| 組別 動物 編號 | 局部治療 | 眼 | 天 | 眼科觀察 ⁽¹⁾ | 評分 |
|-------------|----------------------|---|-----------------------|---------------------|------------------------------|
| B 3083 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | 10 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5 5 12、22、26、33 | 角膜 角膜牽連表面積 AN | 1 ⁽²⁾ 1 N/A |
| B 3008 | 未經治療 | 左 | 5 | AN | N/A |
| | 10 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5 | AN | N/A |
| B 3017 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | 10 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12 22、26、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| B 3048 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | 10 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| B 3003 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | 10 mg/g BOL-303242-X | 右 | 12 5、22、26、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| B 3042 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | 10 mg/g BOL-303242-X | 右 | 26 5、12、22、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| B 3023 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | 10 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |

| | | | | | |
|--------|------|------------------------|---------------|----|-----|
| B 3004 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 10 mg/g BOL-303242-X 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| B 3049 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 10 mg/g BOL-303242-X 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| B 3026 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 10 mg/g BOL-303242-X 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |

AN=表現正常。N/A=不適用。見表 T3-4，關於眼科觀察評分之關鍵。

(1)在當天第一劑量之前進行觀察。

(2)微小角膜瘢痕。

表 T3-3(續)

眼科觀察(裂隙燈)

| 組別 | 動物 編號 | 局部治療 | 眼 | 天 | 眼科觀察 ⁽¹⁾ 評分 | |
|--------|----------|------|-----------------------|------------------|------------------------|----------|
| C 3028 | | 未經治療 | 左 | 5、12 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X 右 | 5、12 | AN | N/A |
| C 3064 | | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X 右 | 5 12、22、26、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| C 3031 | | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X 右 | 22 5、12、26、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |

| | | | | | | |
|---|------|------|---------------------|---------------|------------------|------------|
| C | 3032 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN |
| C | 3041 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN |
| C | 3034 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN |
| C | 3035 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X | 右 | 22、26 5、12、33 | 結膜充血 AN |
| C | 3046 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN |
| C | 3058 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN |
| C | 3074 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26 | AN | N/A |
| | | | 5 mg/g BOL-303242-X | 右 | 26 5、12、22 | 結膜充血 AN |

AN=表現正常。N/A=不適用。見表 T3-4，關於眼科觀察評分之關鍵。

(1)在當天第一劑量之前進行觀察。

表 T3-3(續)

眼科觀察(裂隙燈)

| 組別 | 動物編號 | 局部治療 | 眼 | 天 | 眼科觀察 ⁽¹⁾ | 評分 |
|----|------|---------------------|---|------------------|---------------------|----------|
| D | 3010 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26 | AN | N/A |
| | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26 | AN | N/A |
| D | 3039 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| D | 3043 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN ⁽²⁾ | N/A |
| | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| D | 3044 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| D | 3027 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| D | 3072 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| D | 3040 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 22 5、12、26、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| D | 3020 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |

| | | | | | | | | |
|---|------|------|---|---------------------|---|---------------|----|-----|
| | | | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| D | 3063 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | | | AN | N/A |
| | | | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| D | 3077 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | | | AN | N/A |
| | | | | 1 mg/g BOL-303242-X | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |

AN=表現正常。N/A=不適用。見表 T3-4，關於眼科觀察評分之關鍵。

(1)在當天第一劑量之前進行觀察。

(2)第12天：觀察到結膜下出血。

表 T3-3(續)

眼科觀察(裂隙燈)

| 組別 | 動物編號 | 局部治療 | 眼 | 天 | 眼科觀察 ⁽¹⁾ | 評分 |
|----|------|-------|---|------------------|---------------------|----------|
| E | 3002 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| E | 3084 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| E | 3057 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 12、22、26 5、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| E | 3087 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |

| | | | | | | |
|---|------|-------|---|------------------|------------|----------|
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| E | 3018 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 26 5、12、22、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| E | 3090 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| E | 3047 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| E | 3070 | 未經治療 | 左 | 26 5、12、22、33 | 結膜充血 AN | 1 N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| E | 3019 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| E | 3007 | 未經治療 | 左 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |
| | | 平衡鹽溶液 | 右 | 5、12、22、26、33 | AN | N/A |

AN=表現正常。N/A=不適用。見表 T3-4，關於眼科觀察評分之關鍵。

(1)在當天第一劑量之前進行觀察。

表 T3-4

眼科觀察評分系統之關鍵

結膜充血

1= 發熱、微紅色突出地涉及具有一些角膜緣周圍區(perilimbal)注射之眼瞼結膜，但主要涉及4:00至7:00及11:00至1:00位置之眼睛下部及上部。

角膜

1= 部分透明度喪失。僅涉及上皮及/或小孔之前半部分。下面的結構清楚可見，儘管一些渾濁可容易地顯現。

角膜牽連之表面積

1= 1-25%之基質混濁面積。

表 T3-5

未經治療左眼之眼內壓敘述性統計表(上午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | |
|-----------------|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | 平衡鹽 溶液 (組E) |
| 研究前 (5/9/07) | 平均值 | 24.4 | 23.8 | 24.2 | 23.9 | 23.4 |
| | SEM | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.5 |
| | STD | 2.1 | 1.8 | 1.2 | 1.3 | 1.5 |
| | N | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 3 | 平均值 | 24.3 | 23.3 | 23.8 | 23.5 | 22.7 |
| | SEM | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.4 |
| | STD | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.8 | 1.3 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 5 | 平均值 | 24.3 | 23.4 | 24.4 | 24.4 | 24.1 |
| | SEM | 0.8 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.4 |
| | STD | 2.0 | 1.9 | 1.7 | 1.5 | 1.3 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 10 | 平均值 | 26.9 | 24.0 | 24.6 | 24.5 | 25.4 |
| | SEM | 0.5 | 0.8 | 0.6 | 0.4 | 0.7 |
| | STD | 1.2 | 2.4 | 1.9 | 1.2 | 2.1 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |

| | | | | | | |
|----|-----|------|------|------|------|------|
| 12 | 平均值 | 26.2 | 23.8 | 23.8 | 22.2 | 23.7 |
| | SEM | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| | STD | 1.5 | 2.0 | 2.2 | 2.3 | 2.0 |
| | N | 6 | 9 | 9 | 10 | 9 |
| 16 | 平均值 | 25.0 | 22.9 | 23.4 | 21.6 | 20.3 |
| | SEM | 1.0 | 0.7 | 0.6 | 1.1 | 0.6 |
| | STD | 2.2 | 2.1 | 1.7 | 3.4 | 1.9 |
| | N | 5 | 9 | 9 | 10 | 9 |

註：同一列中具有相同上標之平均值之間的差異具有統計學顯著性($P < 0.05$)。

表 T3-5(續)

未經治療左眼之眼內壓敘述性統計表(上午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | 平衡鹽 溶液 (組E) |
|----|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | |
| 18 | 平均值 | 24.2 | 21.2 | 21.9 | 23.3 | 22.3 |
| | SEM | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.6 |
| | STD | 1.0 | 1.6 | 1.7 | 1.4 | 1.9 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 22 | 平均值 | 25.0 | 21.8 | 21.6 | 22.4 | 22.0 |
| | SEM | 0.5 | 0.6 | 1.1 | 0.3 | 0.5 |
| | STD | 1.2 | 1.8 | 3.0 | 1.0 | 1.6 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 24 | 平均值 | 23.6 | 20.2 | 22.1 | 22.4 | 20.8 |
| | SEM | 0.9 | 0.6 | 0.6 | 0.8 | 0.7 |
| | STD | 2.1 | 1.8 | 1.7 | 2.5 | 2.1 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 26 | 平均值 | 23.7 | 21.7 | 21.7 | 22.9 | 20.5 |
| | SEM | 1.0 | 0.7 | 1.1 | 0.6 | 0.6 |
| | STD | 2.2 | 2.0 | 3.0 | 2.0 | 1.7 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 30 | 平均值 | 24.0 | 22.7 | 22.6 | 23.4 | 22.7 |
| | SEM | 1.0 | 0.6 | 1.2 | 0.8 | 0.5 |
| | STD | 1.7 | 1.7 | 3.4 | 2.4 | 1.5 |
| | N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |
| 32 | 平均值 | 25.5 | 22.9 | 23.1 | 24.1 | 22.3 |
| | SEM | 0.8 | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 0.5 |

| | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| STD | 1.3 | 1.6 | 2.1 | 1.8 | 1.5 |
| N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |

註：同一列中具有相同上標之平均值之間的差異具有統計學顯著性 ($P < 0.05$)。

表 T3-6

經治療右眼之眼內壓敘述性統計表(上午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | |
|-----------------|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | 平衡鹽 溶液 (組E) |
| 研究前 (5/9/07) | 平均值 | 24.1 | 24.0 | 24.8 | 24.4 | 24.1 |
| | SEM | 0.7 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.5 |
| | STD | 2.2 | 1.7 | 1.6 | 1.9 | 1.6 |
| | N | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 3 | 平均值 | 24.3 | 22.7 | 23.7 | 23.0 | 22.1 |
| | SEM | 0.8 | 0.5 | 0.4 | 0.6 | 0.4 |
| | STD | 2.0 | 1.5 | 1.3 | 2.0 | 1.3 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 5 | 平均值 | 24.7 | 23.8 | 24.7 | 24.7 | 24.0 |
| | SEM | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.5 |
| | STD | 1.9 | 2.3 | 2.1 | 1.5 | 1.5 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 10 | 平均值 | 26.9 | 24.5 | 25.2 | 24.8 | 25.3 |
| | SEM | 0.3 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.6 |
| | STD | 0.7 | 2.0 | 1.7 | 1.4 | 1.8 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 12 | 平均值 | 26.7 | 23.9 | 25.0 | 23.4 | 23.2 |
| | SEM | 0.8 | 1.1 | 0.8 | 0.8 | 0.5 |
| | STD | 1.9 | 3.4 | 2.3 | 2.6 | 1.6 |
| | N | 6 | 9 | 9 | 10 | 9 |
| 16 | 平均值 | 25.8 | 23.4 | 24.3 | 22.1 | 20.7 |
| | SEM | 1.4 | 0.7 | 0.6 | 1.0 | 0.9 |
| | STD | 3.2 | 2.1 | 1.7 | 3.0 | 2.8 |
| | N | 5 | 9 | 9 | 10 | 9 |

註：同一列中具有相同上標之平均值之間的差異具有統計

學顯著性 ($P < 0.05$)。

表 T3-6(續)

經治療右眼之眼內壓敘述性統計表(上午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | 平衡鹽 溶液 (組E) |
|----|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | |
| 18 | 平均值 | 24.1 | 22.3 | 23.9 | 23.7 | 21.9 |
| | SEM | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 0.5 | 0.8 |
| | STD | 1.6 | 2.3 | 1.9 | 1.7 | 2.4 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 22 | 平均值 | 25.4 | 22.4 | 22.4 | 23.2 | 21.4 |
| | SEM | 0.4 | 0.6 | 0.7 | 0.4 | 0.6 |
| | STD | 0.8 | 1.9 | 1.9 | 1.4 | 1.8 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 24 | 平均值 | 24.3 | 21.2 | 23.8 | 22.1 | 21.1 |
| | SEM | 0.8 | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.9 |
| | STD | 1.8 | 2.2 | 1.7 | 2.2 | 2.6 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 26 | 平均值 | 23.1 | 21.8 | 22.1 | 23.1 | 20.4 |
| | SEM | 0.9 | 1.0 | 1.3 | 0.8 | 0.5 |
| | STD | 1.9 | 3.0 | 3.7 | 2.4 | 1.4 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 30 | 平均值 | 23.5 | 22.7 | 22.9 | 24.2 | 22.1 |
| | SEM | 1.0 | 0.6 | 1.3 | 0.8 | 0.5 |
| | STD | 1.8 | 1.8 | 3.5 | 2.4 | 1.4 |
| | N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |
| 32 | 平均值 | 25.5 | 23.9 | 23.4 | 24.9 | 23.1 |
| | SEM | 0.6 | 0.4 | 0.9 | 0.6 | 0.5 |
| | STD | 1.0 | 1.2 | 2.5 | 1.9 | 1.4 |
| | N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |

註：同一列中具有相同上標之平均值之間的差異具有統計學顯著性 ($P < 0.05$)。

表 T3-7

未經治療左眼之眼內壓敘述性統計表(下午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | |
|-----------------|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | 平衡鹽 溶液 (組E) |
| 研究前 (5/9/07) | 平均值 | 24.2 | 23.9 | 24.4 | 24.2 | 24.2 |
| | SEM | 0.5 | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 0.4 |
| | STD | 1.5 | 1.1 | 1.1 | 1.7 | 1.3 |
| | N | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 3 | 平均值 | 24.3 | 23.3 | 23.9 | 25.0 | 23.5 |
| | SEM | 0.7 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 |
| | STD | 1.7 | 1.2 | 1.4 | 1.3 | 1.2 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 5 | 平均值 | 25.6 | 25.2 | 24.8 | 24.7 | 25.1 |
| | SEM | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.4 | 0.4 |
| | STD | 1.4 | 2.0 | 2.0 | 1.3 | 1.2 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 10 | 平均值 | 26.6 | 23.5 | 24.6 | 24.9 | 24.9 |
| | SEM | 0.6 | 1.5 | 0.4 | 0.5 | 0.4 |
| | STD | 1.4 | 4.9 | 1.1 | 1.6 | 1.3 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 12 | 平均值 | 22.8 | 24.1 | 23.3 | 23.7 | 24.4 |
| | SEM | 0.9 | 0.9 | 0.5 | 0.4 | 0.7 |
| | STD | 2.2 | 2.8 | 1.5 | 1.4 | 2.0 |
| | N | 6 | 9 | 9 | 10 | 9 |
| 16 | 平均值 | 22.6 | 21.4 | 20.4 | 21.9 | 21.3 |
| | SEM | 0.6 | 0.4 | 0.6 | 0.4 | 0.5 |
| | STD | 1.4 | 1.2 | 1.8 | 1.3 | 1.5 |
| | N | 5 | 9 | 9 | 10 | 9 |

表 7(續)

未經治療左眼之眼內壓敘述性統計表(下午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | |
|----|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | 平衡鹽 溶液 (組E) |
| 18 | 平均值 | 23.6 | 22.1 | 21.9 | 22.7 | 22.0 |
| | SEM | 0.7 | 0.6 | 0.8 | 0.4 | 0.5 |
| | STD | 1.6 | 1.9 | 2.2 | 1.3 | 1.5 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 22 | 平均值 | 23.6 | 22.6 | 22.1 | 22.1 | 21.1 |
| | SEM | 0.4 | 0.5 | 0.8 | 0.7 | 0.8 |
| | STD | 1.0 | 1.5 | 2.2 | 2.1 | 2.4 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 24 | 平均值 | 25.3 | 22.8 | 22.2 | 22.9 | 22.1 |
| | SEM | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 0.5 | 0.4 |
| | STD | 1.5 | 2.3 | 2.4 | 1.6 | 1.2 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 26 | 平均值 | 21.9 | 21.4 | 22.3 | 22.1 | 20.9 |
| | SEM | 1.2 | 0.9 | 1.1 | 1.0 | 0.7 |
| | STD | 2.7 | 2.6 | 3.2 | 3.2 | 2.0 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 30 | 平均值 | 23.3 | 21.7 | 20.9 | 21.3 | 22.9 |
| | SEM | 1.1 | 0.8 | 1.1 | 0.4 | 0.7 |
| | STD | 1.9 | 2.4 | 3.0 | 1.1 | 2.0 |
| | N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |
| 32 | 平均值 | 25.2 | 22.6 | 21.5 | 21.9 | 22.2 |
| | SEM | 0.3 | 1.2 | 1.3 | 0.3 | 0.6 |
| | STD | 0.6 | 3.5 | 3.5 | 1.0 | 1.7 |
| | N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |

註：同一列中具有相同上標之平均值之間的差異具有統計學顯著性($P < 0.05$)。

表 T3-8

經治療右眼之眼內壓敘述性統計表(下午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | 平衡鹽 溶液 (組E) |
|-----------------|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | |
| 研究前 (5/9/07) | 平均值 | 23.4 | 24.0 | 24.5 | 24.2 | 24.2 |
| | SEM | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 0.5 |
| | STD | 1.8 | 1.2 | 0.9 | 1.7 | 1.6 |
| | N | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 3 | 平均值 | 24.1 | 23.1 | 23.6 | 24.7 | 23.2 |
| | SEM | 0.6 | 0.3 | 0.5 | 0.4 | 0.6 |
| | STD | 1.4 | 0.8 | 1.6 | 1.2 | 1.7 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 5 | 平均值 | 26.3 | 25.7 | 24.8 | 25.5 | 25.6 |
| | SEM | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.5 | 0.6 |
| | STD | 1.2 | 1.7 | 1.9 | 1.6 | 1.8 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 10 | 平均值 | 26.8 | 24.3 | 25.6 | 25.3 | 24.9 |
| | SEM | 0.4 | 1.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 |
| | STD | 1.0 | 4.6 | 1.6 | 2.0 | 1.7 |
| | N | 6 | 10 | 9 | 10 | 9 |
| 12 | 平均值 | 23.4 | 23.8 | 23.4 | 24.0 | 25.3 |
| | SEM | 0.5 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 0.5 |
| | STD | 1.3 | 2.5 | 1.7 | 1.5 | 1.4 |
| | N | 6 | 9 | 9 | 10 | 9 |
| 16 | 平均值 | 21.5 | 21.6 | 21.4 | 22.0 | 21.3 |
| | SEM | 0.9 | 0.6 | 0.7 | 0.5 | 0.4 |
| | STD | 2.1 | 1.9 | 2.1 | 1.6 | 1.1 |
| | N | 5 | 9 | 9 | 10 | 9 |

表 T3-8(續)

經治療右眼之眼內壓敘述性統計表(下午讀數)

| 天 | 統計學 | 眼內壓(mmHg) | | | | |
|----|-----|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | | 0.1% 地塞米松 (組A) | 10 mg/g BOL- 303242-X (組B) | 5 mg/g BOL- 303242-X (組C) | 1 mg/g BOL- 303242-X (組D) | 平衡鹽 溶液 (組E) |
| 18 | 平均值 | 23.6 | 22.5 | 21.6 | 23.1 | 21.9 |
| | SEM | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.3 | 0.5 |
| | STD | 1.8 | 2.6 | 2.6 | 0.9 | 1.5 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 22 | 平均值 | 23.1 | 23.1 | 22.8 | 22.5 | 21.2 |
| | SEM | 1.4 | 0.5 | 1.1 | 0.4 | 0.8 |
| | STD | 3.2 | 1.6 | 3.0 | 1.4 | 2.3 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 24 | 平均值 | 25.4 | 22.8 | 23.4 | 23.6 | 22.8 |
| | SEM | 0.3 | 0.8 | 0.9 | 0.6 | 0.6 |
| | STD | 0.7 | 2.5 | 2.5 | 2.0 | 1.8 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 26 | 平均值 | 21.2 | 20.9 | 22.2 | 22.6 | 20.8 |
| | SEM | 1.1 | 0.9 | 1.3 | 0.7 | 0.5 |
| | STD | 2.6 | 2.6 | 3.8 | 2.1 | 1.5 |
| | N | 5 | 9 | 8 | 10 | 9 |
| 30 | 平均值 | 22.3 | 22.4 | 22.4 | 21.8 | 23.5 |
| | SEM | 1.1 | 1.1 | 1.0 | 0.3 | 0.5 |
| | STD | 1.9 | 3.3 | 2.7 | 1.0 | 1.5 |
| | N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |
| 32 | 平均值 | 24.2 | 23.3 | 22.7 | 22.9 | 22.5 |
| | SEM | 1.4 | 1.1 | 1.2 | 0.5 | 0.6 |
| | STD | 2.4 | 3.4 | 3.4 | 1.5 | 1.8 |
| | N | 3 | 9 | 8 | 9 | 9 |

雖然前文已描述本發明之具體實施例，但熟習此項技術者應瞭解，在不偏離如所附申請專利範圍所定義之本發明精神及範疇之情況下可對其做出多種等效行為、修飾、替代及變更。

【圖式簡單說明】

圖 1A-1F 顯示 BOL-303242-X 及地塞米松對人類角膜上皮細胞 ("HCEC") 中 IL-1 β 刺激之 IL-6、IL-7、TGF- α 、TNF- α 、VGEF 及 MCP-1 之產生的影響 ($p < 0.05$)。

圖 2 顯示 BOL-303242-X 及地塞米松對 HCEC 中 IL-1 β 刺激之 G-CSF 之產生的影響 ($p < 0.05$)。

圖 3A-3C 顯示 BOL-303242-X 及地塞米松對 HCEC 中 IL-1 β 刺激之 GM-CSF、IL-8 及 RANTES 之產生的影響 ($p < 0.05$)。

在該等圖中，"*" 表示與對照物相比，且 "***" 表示與 IL-1 β 相比。

五、中文發明摘要：

一種治療或預防青光眼或其進展之組合物，其包含一種解離之糖皮質激素受體激動劑("DIGRA")、其前藥、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯。該組合物可包含其他消炎劑，且可經調配供局部應用、注射或植入。其可與另一種降低眼內壓之療法組合使用。

六、英文發明摘要：

A composition for treating or preventing glaucoma or its progression comprises a dissociated glucocorticoid receptor agonist ("DIGRA"), a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable ester thereof. The composition can comprise an additional anti-inflammatory agent and can be formulated for topical application, injection, or implantation. It may be used in combination with another therapy directed to reducing intraocular pressure.

十一、圖式：

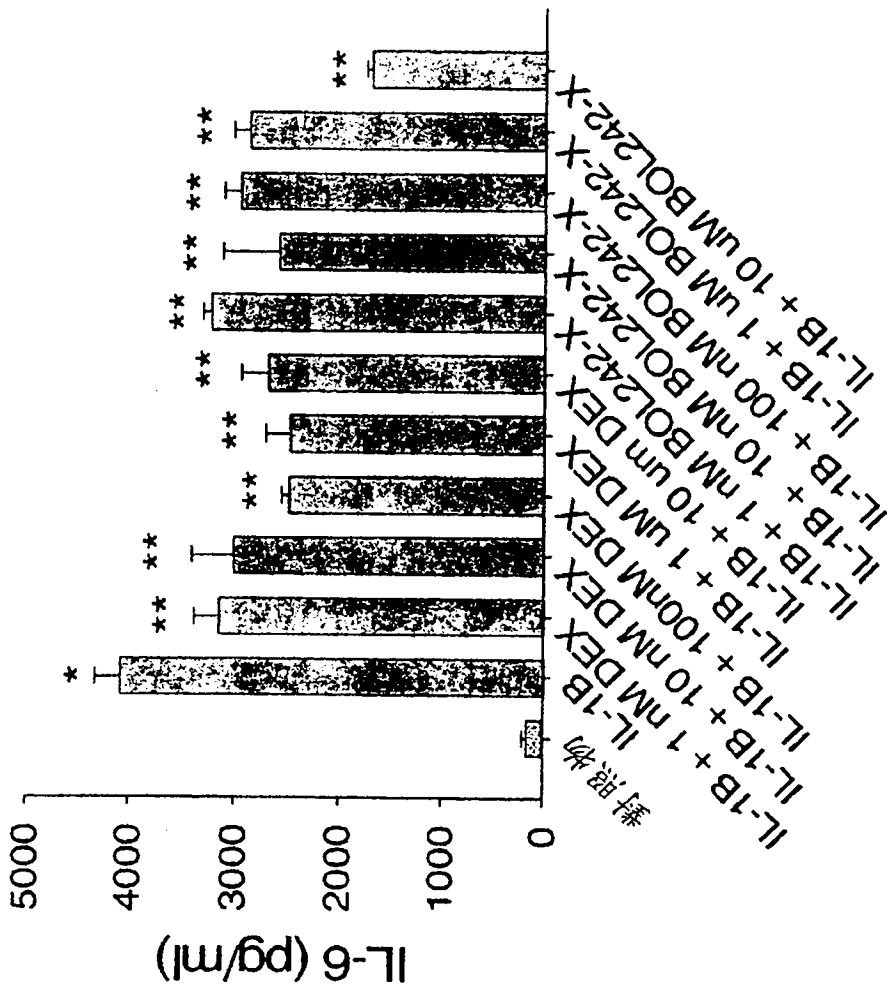


圖1A

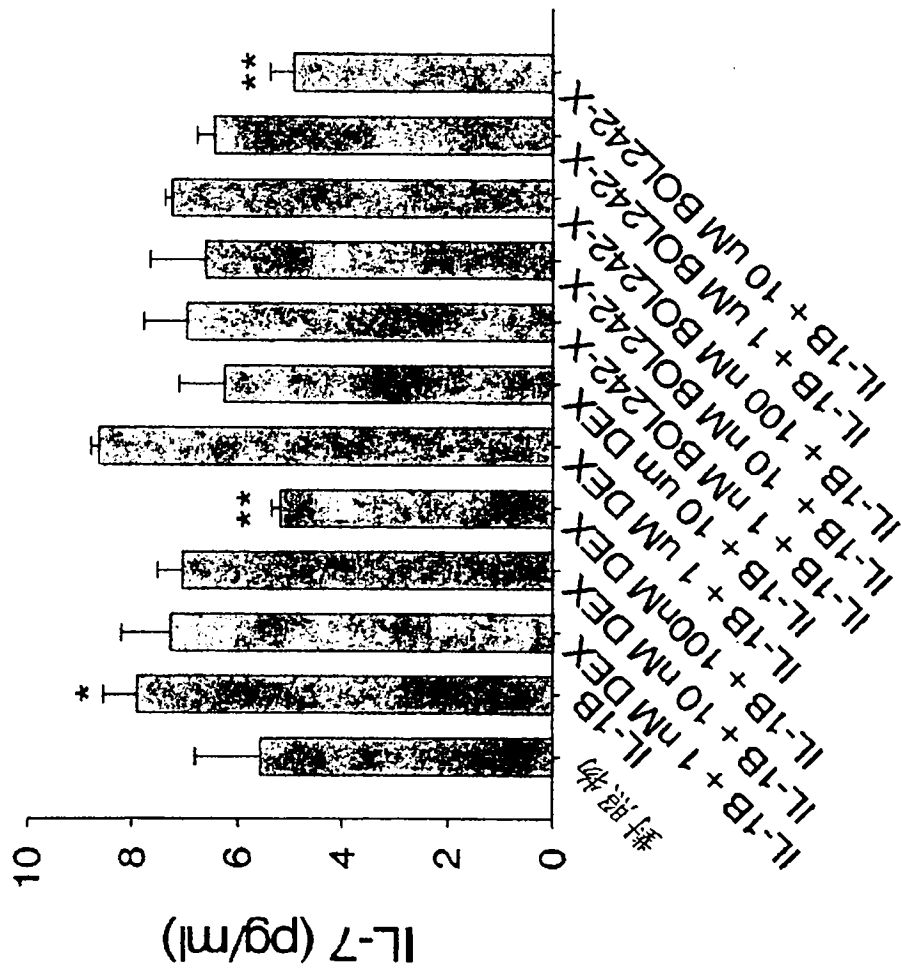


圖 1B

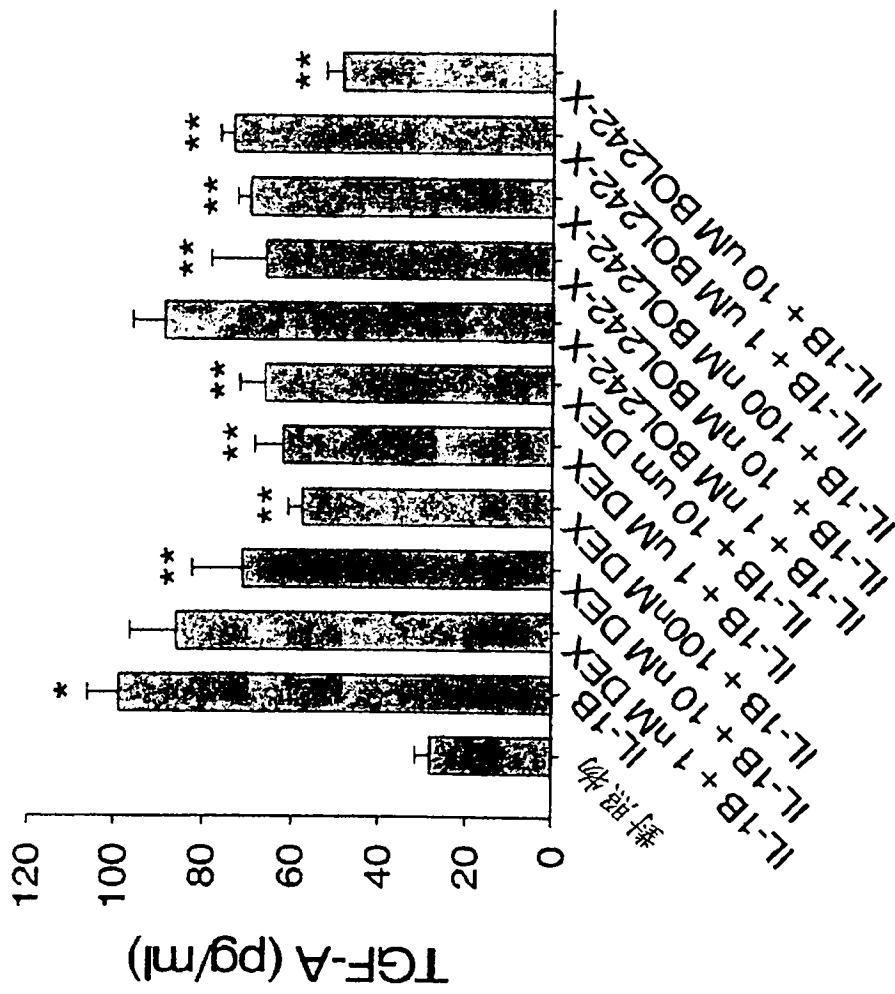


圖1C

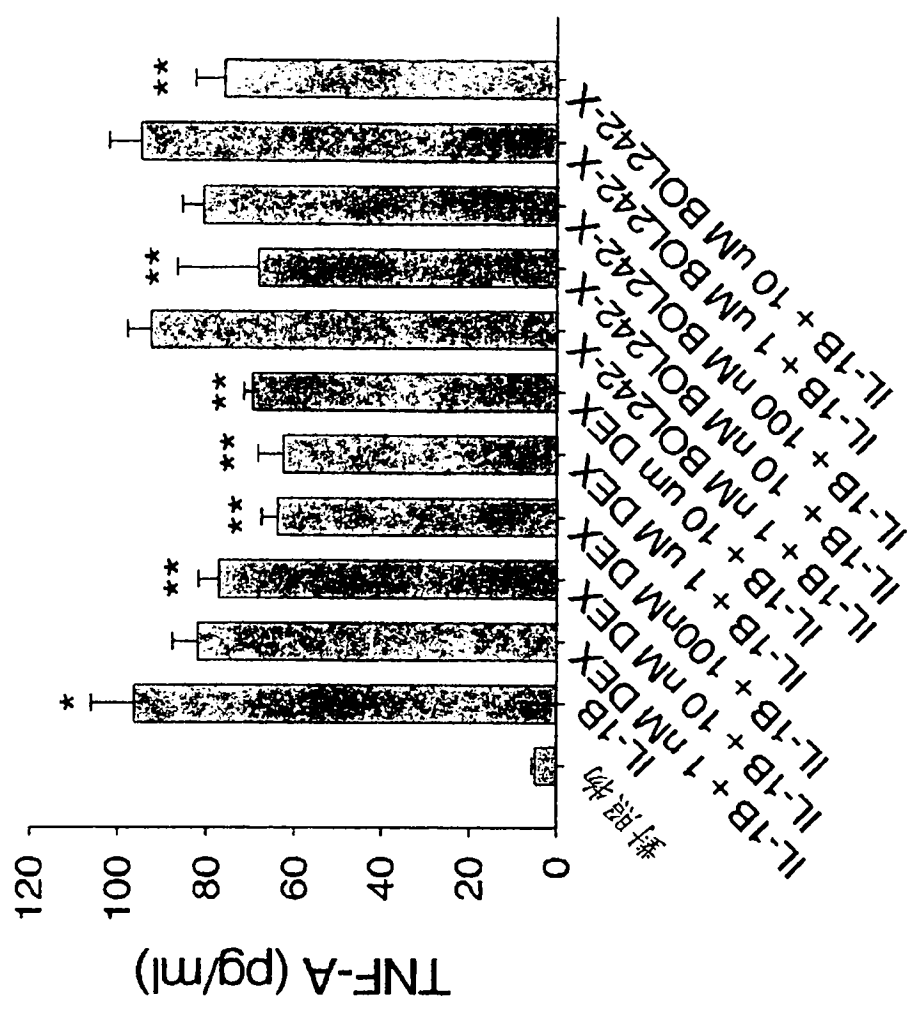


圖1D

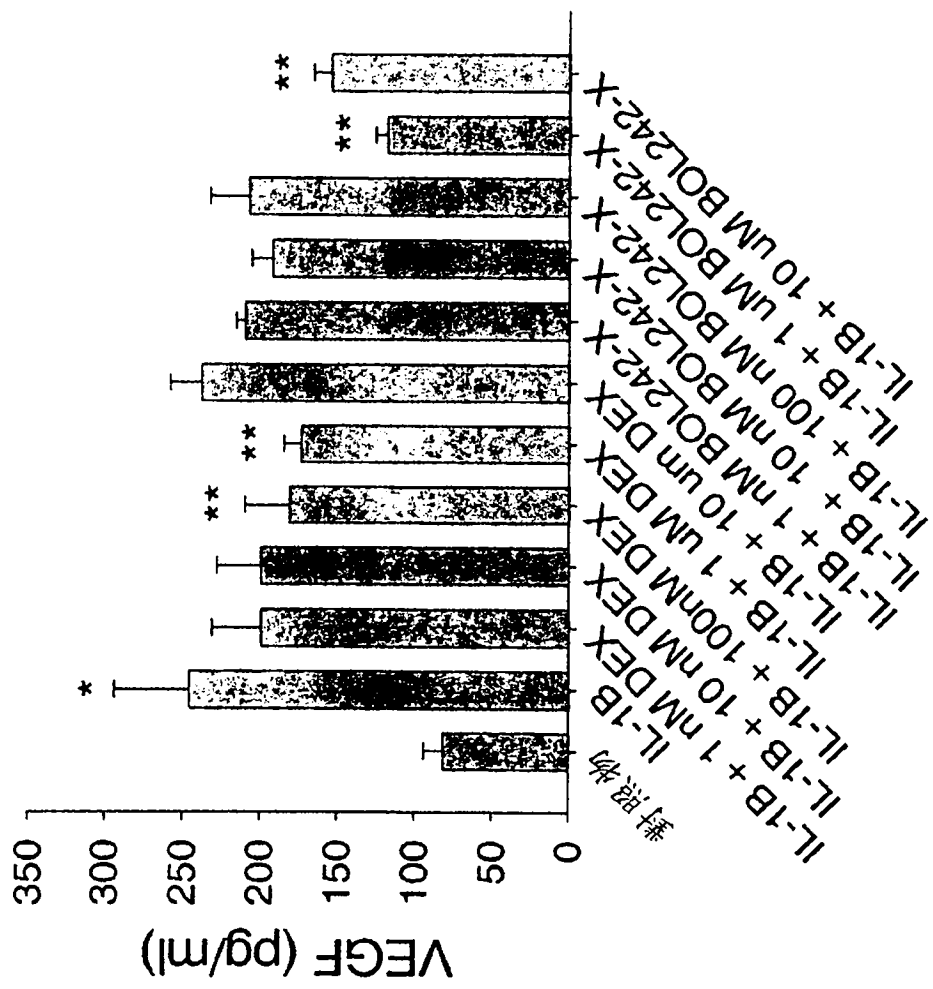


圖1E

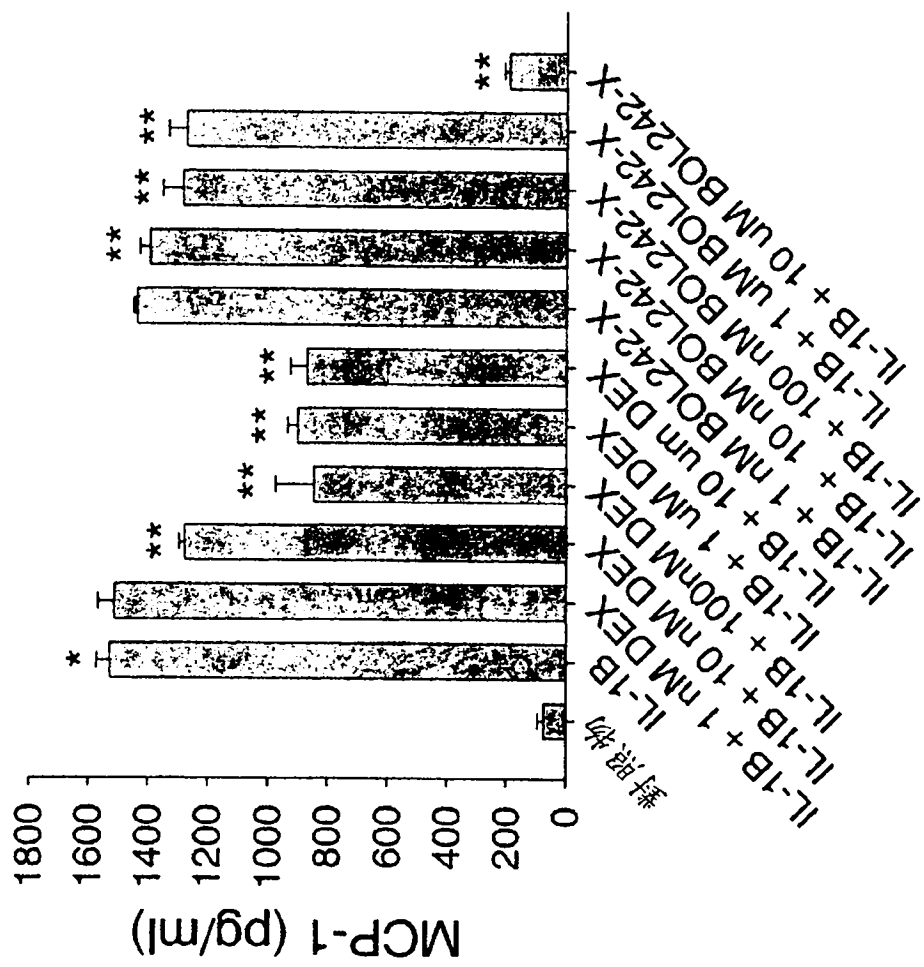


圖1F

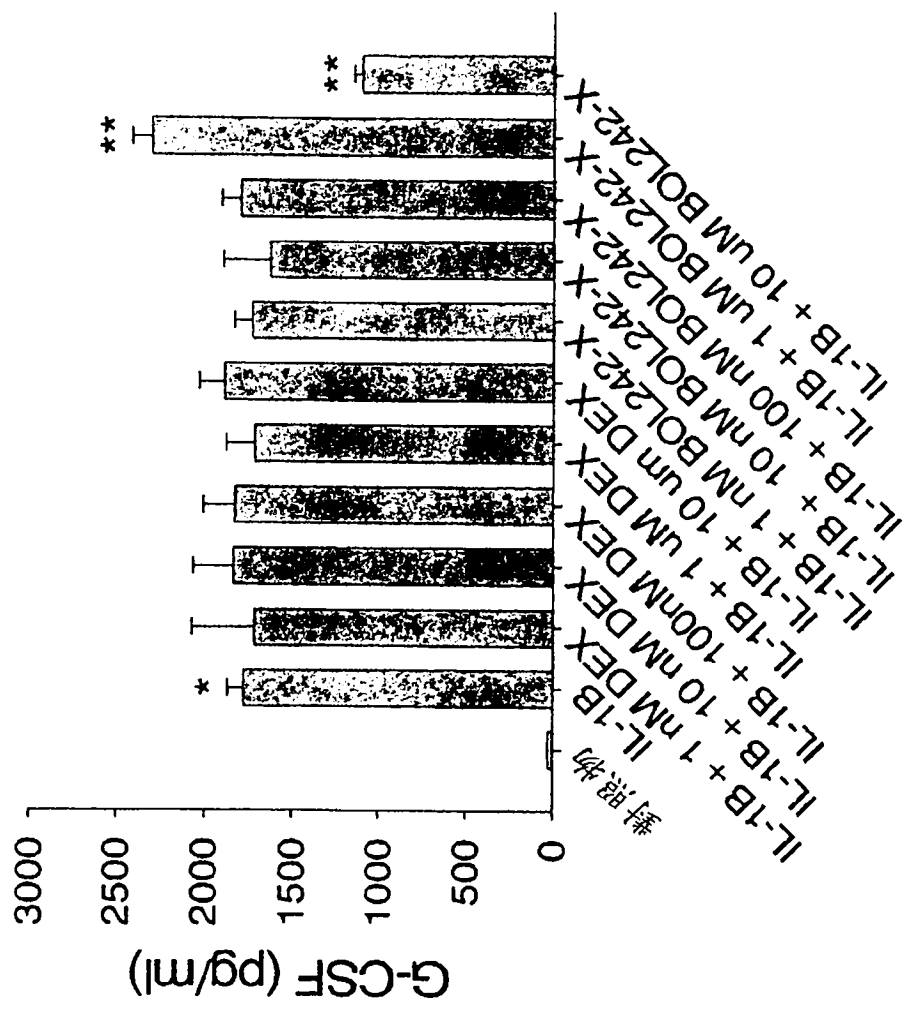


圖2

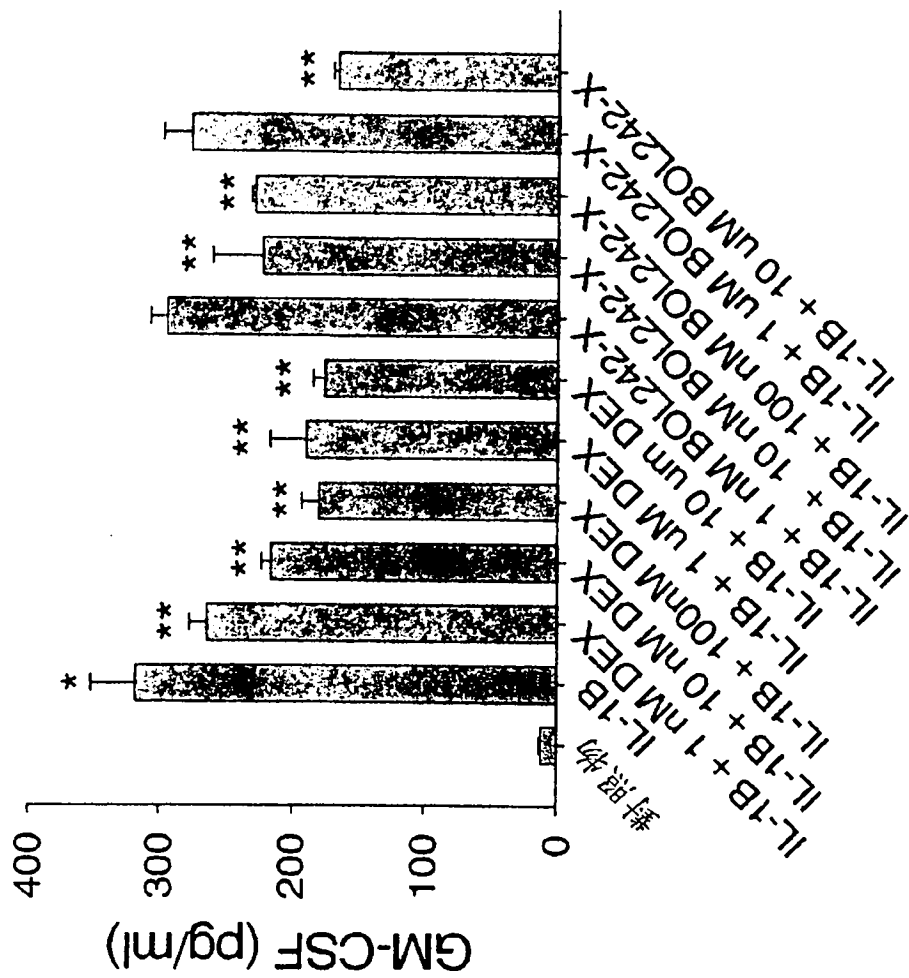


圖3A

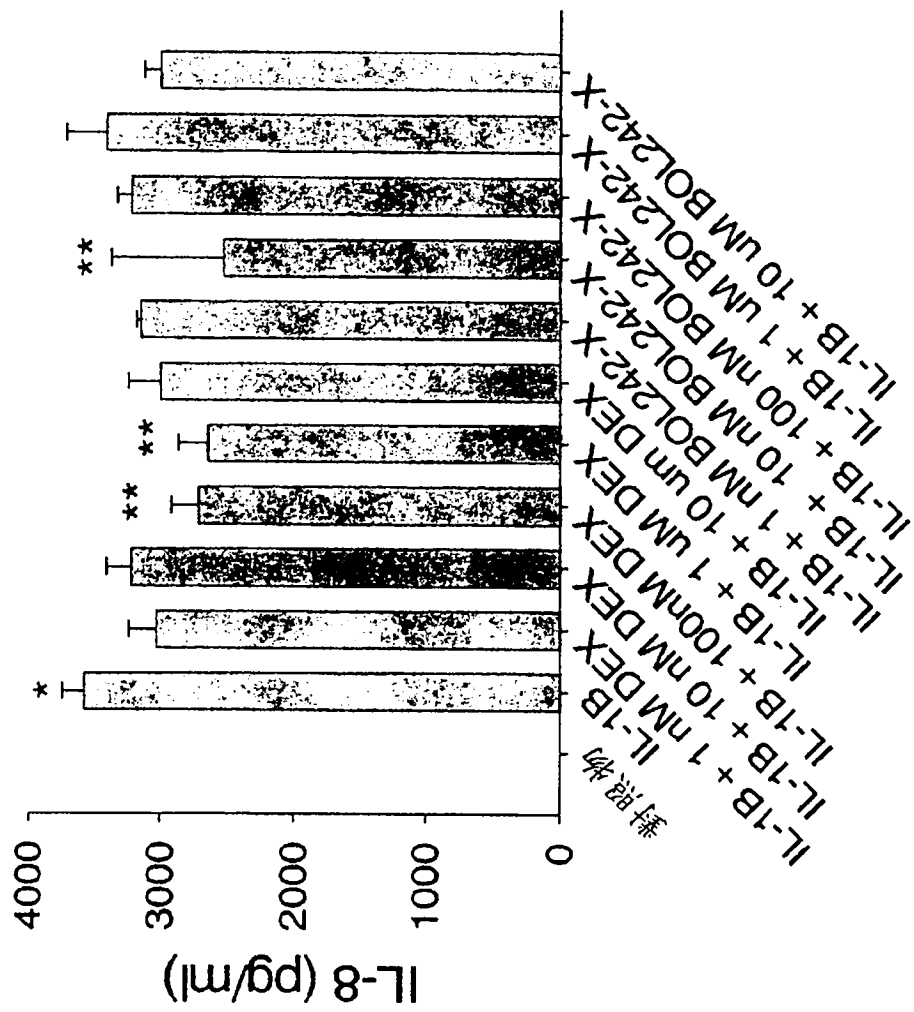


圖3B

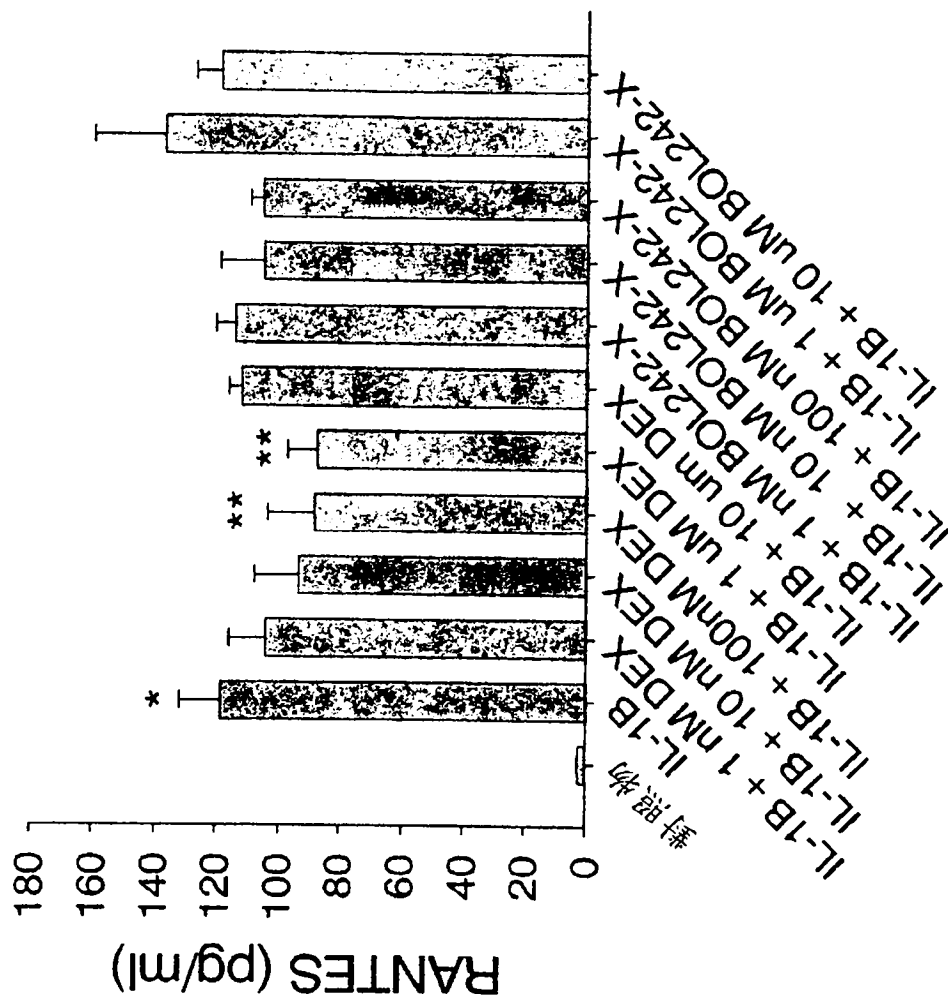


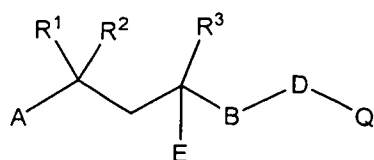
圖3C

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1A)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)

基、C₅-C₁₄芳醯基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞磺或磺)，其中在任一取代基中之芳基或雜芳基具有5至14個環原子且該雜芳基具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子；C₃-C₁₅環烷基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的3至15員雜環烷基、C₅-C₁₅環烯基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的5至15員雜環烯基、C₈-C₁₅環炔基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的8至15員雜環炔基以及具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜環基組成之群；

R¹及R²係獨立地選自由氫、C₁-C₁₅直鏈或分支鏈烷基及C₃-C₁₅環烷基組成之群；

R³係選自由氫、C₁-C₁₅直鏈或分支鏈烷基、C₃-C₁₅環烷基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的3至15員雜環烷基、C₅-C₁₄芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜芳基及具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜環基組成之群；

B 包含羰基、胺基、 C_1 - C_5 伸烷基、 C_2 - C_5 伸烯基或 C_2 - C_5 伸炔基；

E 為羥基或胺基；及

D 包含羰基、-NH- 或 -NR'-，其中 R' 包含 C_1 - C_{15} 直鏈或分支鏈烷基；及

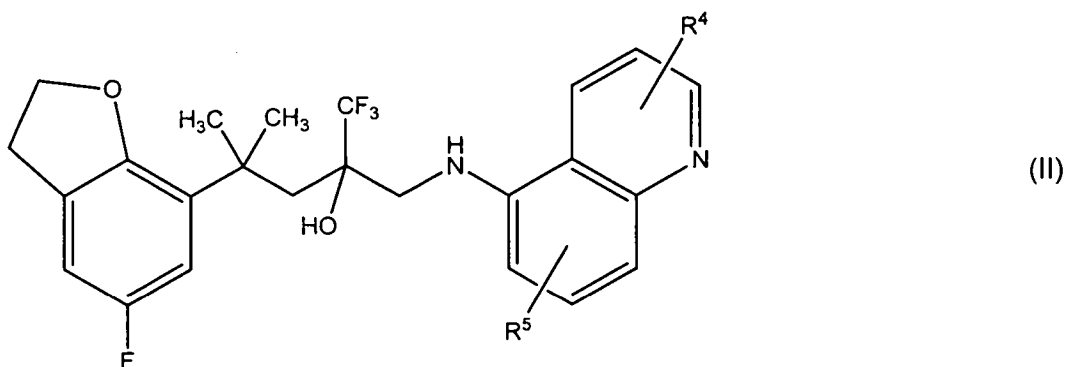
其中 R^1 及 R^2 一起可形成 C_3 - C_{15} 環烷基。

4. 如請求項 3 之組合物，其中該組合物與另一種包含至少一種糖皮質激素之組合物相比，在個體引起較低程度之至少一種不良副作用，其中該二組合物均用於治療、控制、減輕、改善或緩解發炎病況。
5. 如請求項 3 之組合物，其中該至少一種不良副作用之程度係藉由活體外測試進行測定。
6. 如請求項 4 之組合物，其中該至少一種不良副作用之程度係於活體內測定。
7. 如請求項 4 之組合物，其中該至少一種糖皮質激素係選自由地塞米松(dexamethasone)、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、甲羥松(medrysone)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氟米龍(fluorometholone)、依碳酸氯替潑諾(loteprednol etabonate)、其生理學上可接受之鹽、其組合及其混合物組成之群。
8. 如請求項 4 之組合物，其中該至少一種不良副作用係選自由青光眼、白內障、高血壓、高脂質血症及高膽固醇血症組成之群。



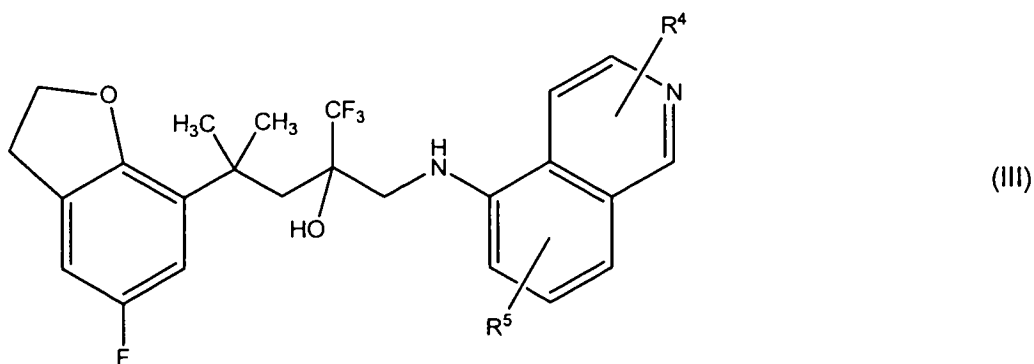
其中A包含經一個氟原子取代之二氫苯并咪喃基；Q包含經一個甲基取代之喹啉基或異喹啉基； R^1 及 R^2 係獨立地選自由 C_1 - C_5 烷基組成之群，其未經取代或經鹵原子部分或完全取代；B為 C_1 - C_3 伸烷基；D為-NH-基團；E為羥基；及 R^3 包含三氟甲基。

13. 如請求項1或2之組合物，其中該DIGRA具有式II，



其中 R^4 及 R^5 係獨立地選自由氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 直鏈或分支鏈烷基及 C_3 - C_{10} 環烷基組成之群。

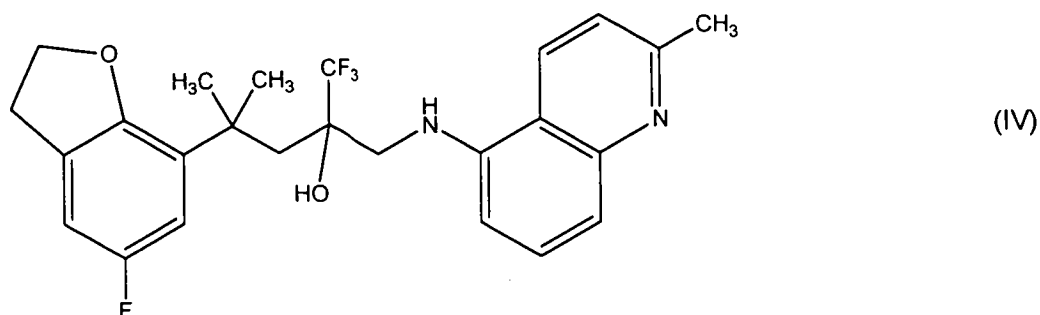
14. 如請求項1或2之組合物，其中該DIGRA具有式III，



其中 R^4 及 R^5 係獨立地選自由氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 直鏈或分支鏈烷基及 C_3 - C_{10} 環烷基組

成之群。

15. 如請求項1或2之組合物，其中該DIGRA具有式IV



16. 如請求項15之組合物，其另外包含其他消炎劑，選自由以下組成之群：非類固醇消炎藥("NSAIDs")、過氧化體增植物活化受體("PPAR")配位體、抗組織胺藥、前發炎(proinflammatory)細胞激素(cytokines)之拮抗劑、前發炎細胞激素之抑制劑、氧化氮合成酶抑制劑、其組合及其混合物。

17. 如請求項1或2之組合物，其中該DIGRA具有式I，其中

A為C₅-C₁₄芳基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜芳基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜環基、C₅-C₁₄芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、C₅-C₁₄芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺

基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或 C_5-C_{14} 芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞砷或砷)；

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫或 C_1-C_5 烷基，或 R^1 及 R^2 與其共同連接之碳原子一起形成 C_3-C_8 螺環烷基環；

B為亞甲基或羰基；

R^3 為 C_3-C_{15} 碳環、雜環基、 C_5-C_{14} 芳基、雜芳基、 C_3-C_{15} 碳環- C_1-C_8 烷基、 C_5-C_{14} 芳基- C_1-C_8 烷基、 C_5-C_{14} 芳基- C_1-C_8 鹵烷基、雜環基- C_1-C_8 烷基、雜芳基- C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{15} 碳環- C_2-C_8 烯基、 C_5-C_{14} 芳基- C_2-C_8 烯基、雜環基- C_2-C_8 烯基或雜芳基- C_2-C_8 烯基，其各自視情況獨立地經1至3個取代基取代；其中該雜環基具有5至14個環原子且具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，及該雜芳基具有5至14個環原子且具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子；

D為-NH-基團；

E為羥基；及

Q包含甲基化苯并噁嗪酮。

18. 如請求項1或2之組合物，其中該DIGRA具有式I，其中

A為 C_5-C_{14} 芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之

雜原子的5至14員雜芳基或C₅-C₁₅環烷基，各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜環基、C₅-C₁₄芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、C₅-C₁₄芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₅-C₁₄芳醯基、胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或C₅-C₁₄芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞磺或磺)；

R¹及R²係各自獨立地為氫或C₁-C₅烷基，或R¹及R²與其共同連接之碳原子一起形成C₃-C₈螺環烷基環；

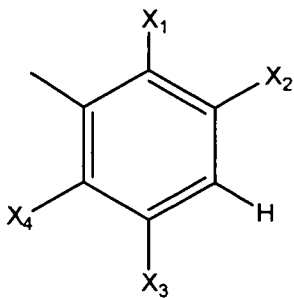
R³為三氟甲基；

B為羰基；

D為-NH-基團；

E為羥基；及

Q包含具有下式之視情況經取代之苯基，



其中 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷硫基（其中硫原子視情況氧化成亞碸或碸）、 C_1 - C_5 烷醯基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、 C_1 - C_5 醯氧基、 C_1 - C_5 烷醯基胺基、 C_1 - C_5 胺甲醯氧基、脲、 C_5 - C_{14} 芳基及胺基（其中氮原子可獨立地經 C_1 - C_5 烷基單取代或雙取代），且其中該芳基視情況經一或多個羥基或 C_1 - C_5 烷氧基取代，且其中脲基之任一氮原子可獨立地經 C_1 - C_5 烷基取代；或 Q 為芳族 5 至 7 員單環，在該環中具有 1 至 4 個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子，視情況獨立地經 1 至 3 個選自由以下組成之群之取代基取代：氫、鹵素、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷硫基（其中硫原子視情況氧化成亞碸或碸）、 C_1 - C_5 烷醯基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基、 C_1 - C_5 醯氧基、 C_1 - C_5 烷醯基胺基、 C_1 - C_5 胺甲醯氧基、脲、 C_5 - C_{14} 芳基（視情況經一或多個羥基或 C_1 - C_5 烷氧基取代）及胺基（其中氮原子可獨立地經 C_1 - C_5 烷基單取代或雙取代），且其中脲基之任一氮原子可獨立地經 C_1 - C_5 烷基取代。

19. 如請求項 1 或 2 之組合物，其中該 DIGRA 具有式 I，其中

A 為 C_5-C_{14} 芳基或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜芳基，各自視情況獨立地經 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、 C_1-C_3 烷醯基、 C_3-C_8 環烷基、具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜環基、 C_5-C_{14} 芳基、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜芳基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_2-C_5 烯氧基、 C_2-C_5 炔氧基、 C_5-C_{14} 芳氧基、醯基、 C_1-C_5 烷氧基羰基、 C_5-C_{14} 芳醯基、胺基羰基、胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 二烷基胺基羰氧基、 C_1-C_5 烷醯基胺基、 C_1-C_5 烷氧基羰基胺基、 C_1-C_5 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、 C_1-C_5 烷基胺基磺醯基、 C_1-C_5 二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基或 C_5-C_{14} 芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經 C_1-C_5 烷基取代)、 C_1-C_5 烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞碸或碸)；

R^1 及 R^2 係各自獨立地為氫或 C_1-C_5 烷基，或 R^1 及 R^2 與其共同連接之碳原子一起形成 C_3-C_8 螺環烷基環；

R^3 為 C_3-C_{15} 碳環、雜環基、 C_5-C_{14} 芳基、雜芳基、 C_3-C_{15} 碳環- C_1-C_8 烷基、羧基、烷氧基羰基、 C_5-C_{14} 芳基- C_1-C_8 烷基、 C_5-C_{14} 芳基- C_1-C_8 鹵烷基、雜環基- C_1-C_8 烷基、雜芳基- C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{15} 碳環- C_2-C_8 烯基、 C_5-C_{14} 芳基- C_2-C_8 烯基、雜環基- C_2-C_8 烯基或雜芳基- C_2-C_8 烯

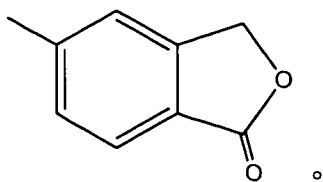
基，各自視情況獨立地經1至3個取代基取代，其中R³之各取代基獨立地為C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₃-C₈環烷基、苯基、C₁-C₅烷氧基、苯氧基、C₁-C₅烷醯基、C₅-C₁₄芳醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₁-C₅烷醯氧基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、側氧基、三氟甲基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞磺或磺)；其中該雜環基具有5至14個環原子且具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，及該雜芳基具有5至14個環原子且具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子；

B為亞甲基或羰基；

D為-NH-基團；

E為羥基；及

Q包含以下基團：



20. 如請求項1或2之組合物，其另外包含其他消炎劑，選自

由以下組成之群：NSAIDs、PPAR配位體、抗組織胺藥、前發炎細胞激素之拮抗劑、前發炎細胞激素之抑制劑、氧化氮合成酶抑制劑、其組合及其混合物。

21. 如請求項7之組合物，其另外包含其他消炎劑，選自由以下組成之群：NSAIDs、PPAR配位體、抗組織胺藥、前發炎細胞激素之拮抗劑、前發炎細胞激素之抑制劑、氧化氮合成酶抑制劑、其組合、及其混合物。
22. 如請求項21之組合物，其中該其他消炎劑係選自由PPAR配位體、前發炎細胞激素之抑制劑及其組合組成之群。
23. 如請求項12之組合物，其另外包含其他消炎劑，選自由以下組成之群：NSAIDs、PPAR配位體、抗組織胺藥、前發炎細胞激素之拮抗劑、前發炎細胞激素之抑制劑、氧化氮合成酶抑制劑、其組合及其混合物。
24. 如請求項13之組合物，其另外包含其他消炎劑，選自由以下組成之群：NSAIDs、PPAR配位體、抗組織胺藥、前發炎細胞激素之拮抗劑、前發炎細胞激素之抑制劑、氧化氮合成酶抑制劑、其組合及其混合物。
25. 如請求項15之組合物，其另外包含其他消炎劑，選自由以下組成之群：NSAIDs、PPAR配位體、抗組織胺藥、前發炎細胞激素之拮抗劑、前發炎細胞激素之抑制劑、氧化氮合成酶抑制劑、其組合及其混合物。
26. 如請求項23之組合物，其中該其他消炎劑包含氧化氮合成酶抑制劑。
27. 如請求項24之組合物，其中該其他消炎劑包含氧化氮合

成酶抑制劑。

28. 一種DIGRA、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯之用途，其係用於製備用以治療或預防青光眼或其進展之藥物。
29. 如請求項28之用途，其中該DIGRA具有式I，



其中A及Q係獨立地選自由未經取代及經取代之C₅-C₁₄芳基及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜芳基，其中經取代之A或Q具有地經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基：C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₃烷醯基、C₃-C₈環烷基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜環基、C₅-C₁₄芳基、5至14員雜芳基、C₁-C₅烷氧基、C₂-C₅烯氧基、C₂-C₅炔氧基、C₅-C₁₄芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₅-C₁₄芳醯基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地

經 C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞磺或磺), 其中在任一取代基中之芳基或雜芳基具有 5 至 14 個環原子且該雜芳基具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子; C₃-C₁₅環烷基及具有至少 1 個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 15 員雜環烷基、C₅-C₁₅環烯基及具有至少 1 個選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 15 員雜環烯基、C₈-C₁₅環炔基及具有至少 1 個選自氮、氧及硫之雜原子的 8 至 15 員雜環炔基以及未經取代及經取代之具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜環基組成之群;

R¹及 R²係獨立地選自由氫、C₁-C₁₅直鏈或分支鏈烷基及 C₃-C₁₅環烷基組成之群;

R³係選自由氫、C₁-C₁₅直鏈或分支鏈烷基、C₃-C₁₅環烷基及具有至少 1 個選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 15 員雜環烷基、C₅-C₁₄芳基、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜芳基及具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜環基組成之群;

B 包含羰基、胺基、C₁-C₅伸烷基、C₂-C₅伸烯基或 C₂-C₅伸炔基;

E 為羥基或胺基; 及

D 包含羰基、-NH-或-NR'-, 其中 R' 包含 C₁-C₁₅直鏈或分支鏈烷基; 及

其中 R¹及 R²一起可形成 C₃-C₁₅環烷基。

30. 如請求項 29 之用途, 其另外包括使用其他消炎劑用於該

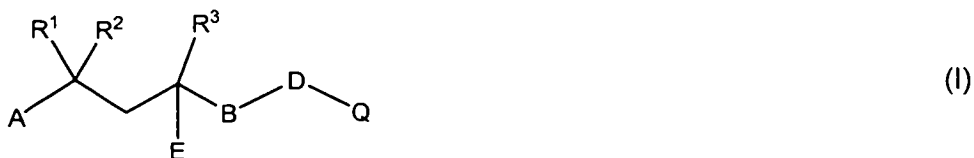
製備。

31. 如請求項 30 之用途，其中該其他消炎劑係選自由 NSAIDs、PPAR 配位體、其組合及其混合物組成之群。
32. 如請求項 28 之用途，其中該 DIGRA、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯係包括於一種如請求項 4、5 及 8-21 中任一項之組合物中。
33. 一種製造用於治療或預防青光眼或其進展之組合物之方法，該方法包含：

提供 DIGRA、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯；及

將該 DIGRA、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之酯與醫藥學上可接受之載劑組合以產生該組合物。

34. 如請求項 33 之方法，其中該 DIGRA 具有式 I，



其中 A 及 Q 係獨立地選自由未經取代及經取代之 C₅-C₁₄ 芳基及具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜芳基，其中經取代之 A 或 Q 具有地經 1 至 3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基：C₁-C₅ 烷基、C₂-C₅ 烯基、C₂-C₅ 炔基、C₁-C₃ 烷醯基、C₃-C₈ 環烷基、具有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 14 員雜環基、C₅-C₁₄ 芳基、5 至 14 員雜芳基、C₁-C₅ 烷氧基、C₂-C₅ 烯氧

基、C₂-C₅炔氧基、C₅-C₁₄芳氧基、醯基、C₁-C₅烷氧基羰基、C₅-C₁₄芳醯基、胺基羰基、C₁-C₅烷基胺基羰基、C₁-C₅二烷基胺基羰基、胺基羰氧基、C₁-C₅烷基胺基羰氧基、C₁-C₅二烷基胺基羰氧基、C₁-C₅烷醯基胺基、C₁-C₅烷氧基羰基胺基、C₁-C₅烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C₁-C₅烷基胺基磺醯基、C₁-C₅二烷基胺基磺醯基、鹵素、羥基、羧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基(其中氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基或芳基單取代或雙取代)、脲基(其中任一氮原子視情況獨立地經C₁-C₅烷基取代)、C₁-C₅烷硫基(其中硫原子視情況氧化成亞碸或碸)，其中在任一取代基中之芳基或雜芳基具有5至14個環原子且該雜芳基具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子；C₃-C₁₅環烷基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的3至15員雜環烷基、C₅-C₁₅環烯基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的5至15員雜環烯基、C₈-C₁₅環炔基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的8至15員雜環炔基以及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜環基組成之群；

R¹及R²係獨立地選自由氫、C₁-C₁₅直鏈或分支鏈烷基及C₃-C₁₅環烷基組成之群；

R³係選自由氫、C₁-C₁₅直鏈或分支鏈烷基、C₃-C₁₅環烷基及具有至少1個選自氮、氧及硫之雜原子的3至15員雜環烷基、C₅-C₁₄芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜芳基及具有1至3個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子的5至14員雜環基組成之群；

B包含羰基、胺基、 C_1-C_5 伸烷基、 C_2-C_5 伸烯基或 C_2-C_5 伸炔基；

E為羥基或胺基；及

D包含羰基、-NH-或-NR'-，其中R'包含 C_1-C_{15} 直鏈或分支鏈烷基；及

其中 R^1 及 R^2 一起可形成 C_3-C_{15} 環烷基。

35. 如請求項33之方法，其中該DIGRA具有式I，



其中A及Q係獨立地選自由經至少一個鹵素原子、氰基、羥基或 C_1-C_{10} 烷氧基取代之 C_5-C_{14} 芳基及5至14員雜芳基組成之群，其中該雜芳基具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子； R^1 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自由 C_1-C_5 烷基組成之群；B為 C_1-C_5 伸烷基；D為-NH-或-NR'-基團，其中R'為 C_1-C_5 烷基；及E為羥基。

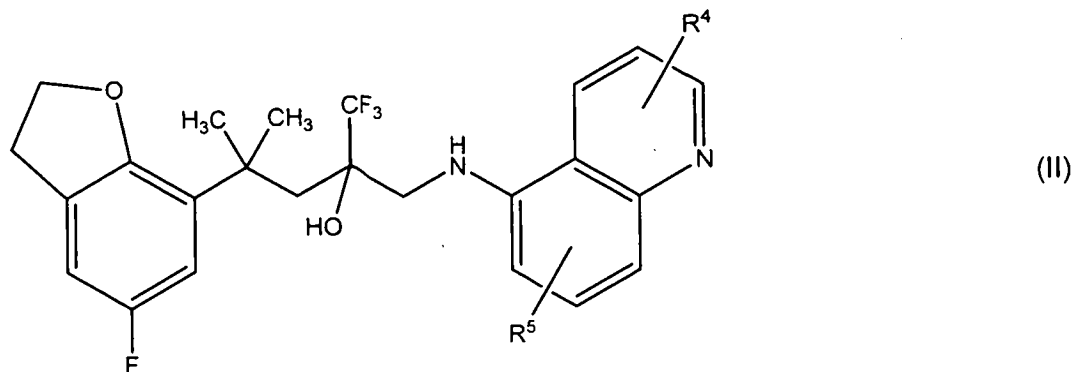
36. 如請求項33之方法，其中該DIGRA具有式I，



其中A包含經一個鹵素原子取代之二氫苯并咪喃基；Q包含經一個 C_1-C_{10} 烷基取代之喹啉基或異喹啉基； R^1 及 R^2 係獨立地選自由 C_1-C_5 烷基組成之群；B為 C_1-C_3 伸烷基；D為-NH-基團；E為羥基；及 R^3 包含全鹵化之 C_1-C_{10} 烷

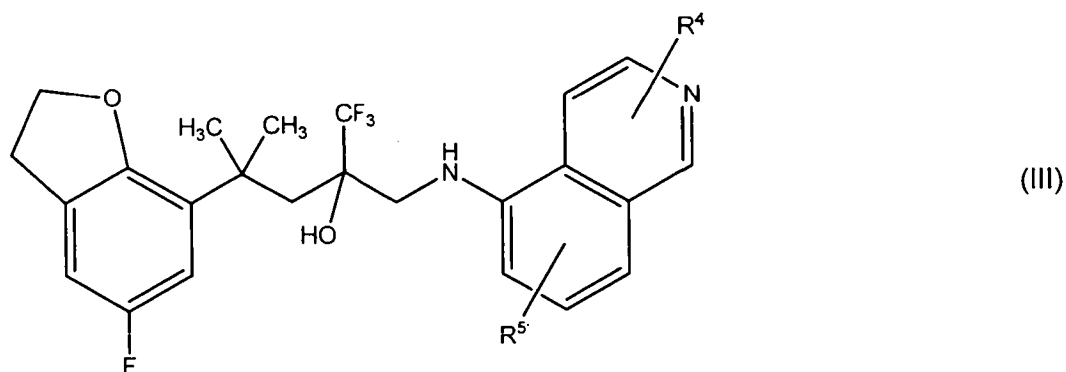
基。

37. 如請求項33之方法，其中該DIGRA具有式II，



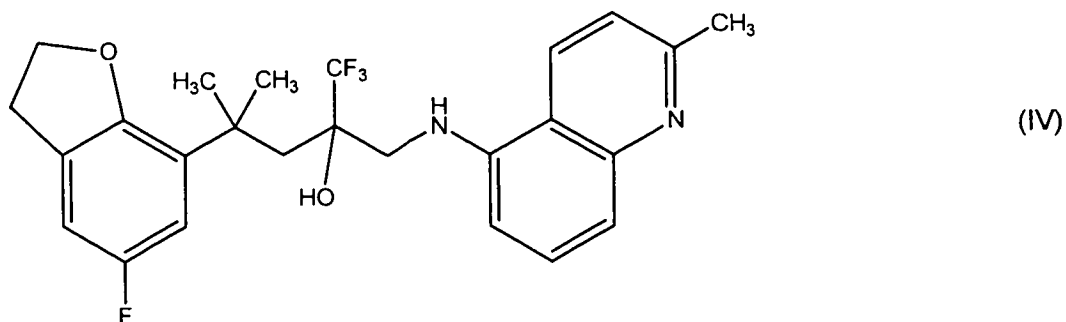
其中 R^4 及 R^5 係獨立地選自由氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 直鏈或分支鏈烷基及 C_3 - C_{10} 環烷基組成之群。

38. 如請求項33之方法，其中該DIGRA具有式III，



其中 R^4 及 R^5 係獨立地選自由氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 直鏈或分支鏈烷基及 C_3 - C_{10} 環烷基組成之群。

39. 如請求項33之方法，其中該DIGRA具有式IV



40. 如請求項28之用途，其中在該藥物中另外包括另一種用於治療、減輕或預防眼內壓增加、視網膜神經節細胞損失之治療劑或預防劑或兩者。
41. 如請求項40之用途，其中該另一種治療劑或預防劑係選自由以下組成之群：乙醯膽鹼酯酶抑制劑、蕁毒鹼膽鹼激導(cholinergic)激動劑、碳酸酐酶抑制劑、前列腺素類似物、 β 腎上腺素激導(adrenergic)拮抗劑、 α 腎上腺素激導激動劑、滲透劑及其組合。