



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0714817-8 A2



* B R P I 0 7 1 4 8 1 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 01/08/2007

(43) Data da Publicação: 21/05/2013
(RPI 2211)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/343
A61K 31/404
A61K 31/4184
A61K 31/4439
A61K 31/4709
A61K 31/4725
A61K 31/395
A61K 45/06
A61P 27/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA TRATAR, REDUZIR, MELHORAR OU ALIVIAR UM CONDIÇÃO OU DISTÚRBIO DA PARTE POSTERIOR DOS OLHOS, USO DE UM DIGRA, E, MÉTODO PARA FABRICAR UMA COMPOSIÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 07/08/2006 US 60/836078

(73) Titular(es): Bausch & Lomb Incorporated

(72) Inventor(es): Gary Phillips, Keith Wayne Ward, Raili Kerppola, Zhenze Hu

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007074943 de 01/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/021729de 21/02/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA TRATAR, REDUZIR, MELHORAR OU ALIVIAR UM CONDIÇÃO OU DISTÚRBIO DA PARTE POSTERIOR DOS OLHOS, USO DE UM DIGRA, E, MÉTODO PARA FABRICAR UMA COMPOSIÇÃO. É descrita uma composição para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos que tem uma etiologia na inflamação e compreende um antagonista do receptor de glicocorticóide dissociado ("DIGRA"). A composição também pode incluir outros agentes anti-inflamatórios, agentes antiangiogênicos ou combinações dos mesmos. A composição pode ser formulada para aplicação tópica, injeção ou implante. A composição pode ser administrada sozinha ou em combinação com um outro procedimento escolhido para melhorar o resultado do tratamento.

“COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA TRATAR, REDUZIR, MELHORAR OU ALIVIAR UM CONDIÇÃO OU DISTÚRBIO DA PARTE POSTERIOR DOS OLHOS, USO DE UM DIGRA, E, MÉTODO PARA FABRICAR UMA COMPOSIÇÃO”

5 REFERÊNCIA CRUZADA

Este pedido de patente reivindica o benefício do pedido de patente provisório No. 60/836.110 depositado em 7 de agosto de 2006, que está aqui incorporado pela referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 A presente invenção diz respeito a composições e métodos para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar doenças oftálmicas do segmento posterior. Em particular, a presente invenção diz respeito a composições que compreendem agonistas do receptor de glicocorticóide dissociados (“DIGRAs”) e métodos para o tratamento, redução, melhora ou alívio de
15 doenças oftálmicas do segmento posterior usando tais composições. Além do mais, a presente invenção diz respeito a composições e métodos usando tais DIGRAs para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar doenças oftálmicas do segmento posterior que têm etiologia na inflamação.

Condições oftálmicas podem ser classificadas como doenças
20 da frente dos olhos, tais como edema da córnea, uveíte anterior, pterígio, doenças da córnea ou opacificações com um componente exsudativo ou inflamatório, conjuntivite, exsudação induzida por alergia ou laser ou doenças da parte posterior dos olhos, tais como degeneração macular exsudativa, edema macular, retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à
25 idade ou retinopatia de prematuridade. Doenças da parte posterior dos olhos compreendem o maior número de causa de perda de visão. Existe evidência crescente que muitas doenças da parte posterior dos olhos têm etiologia na inflamação.

Entre as doenças da parte posterior dos olhos, retinopatia

diabética é a causa que leva à cegueira em adultos entre as idades de 18 a 72 anos que sofrem de diabetes. No estágio inicial, a vasculatura da retina é crescentemente obstruída pela adesão de células envolvidas na resposta imunológica, tais como leucócitos, nas moléculas, tal como molécula de adesão intercelular-1 (“ICAM-1”) ou molécula de adesão celular vascular-1 (“VCAM-1”), que são sobre-expressas na camada endotelial da vasculatura inflamada. A obstrução da vasculatura resulta em isquemia e leva a condição de hipoxia nos tecidos em volta, especialmente a retina. Em resposta a tal condição, novos vasos sanguíneos começam a proliferar incontrolavelmente.

Estes novos vasos sanguíneos são tipicamente defeituosos, resultando no acúmulo de fluido na retina e eventualmente na condição que ameaça a visão conhecida como edema macular. (Ver, por exemplo, A.P. Adamis, *British J. Ophthalmol.*, Vol. 86, 363 (2002); S. Ishida et al., *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, Vol. 44, No. 5, 2155 (2003).) Fator de crescimento endotelial vascular (“VEGF”), um fator angiogênico pró-inflamatório induzido por hipoxia, foi observado em níveis elevados na retina diabética durante os estágios tanto não proliferativos quanto proliferativos. VEGF também induz a expressão de ICAM-1 e VCAM-1 nas células endoteliais. (I. Kim et al., *Biol. Chem.*, Vol. 276, No. 10, 7614 (2001).) Além do mais, investigações experimentais em animais mostraram que expressão de RNAm para citocinas pró-inflamatórias IL-1 (interleucina-1) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α) é maior na retina no início do curso da diabetes, e além disso, inibição de TNF- α demonstrou efeitos benéficos na prevenção de retinopatia diabética. (J.F. Navarro e C. Mora, *Nephrol. Dial. Transplant*, Vol. 20, 2601 (2005).) Assim, evidência experimental fortemente sugere um papel central e causal de inflamação crônica na patogênese de retinopatia diabética e edema macular. (A.M. Joussen et al., *FASEB J.*, Vol. 18, 1450 (2004).)

Degeneração macular, uma outra condição degenerativa da parte posterior dos olhos, é a causa mais comum de perda da visão central nas

pessoas de 50 anos ou mais, e sua prevalência aumenta com a idade. Degeneração macular relacionada à idade (“AMD”) é a forma mais comum da condição. A outra forma, que é algumas vezes denominada “degeneração macular juvenil” (“JMD”) é mais comumente causada por uma condição hereditária. Estima-se que 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de AMD. Recentemente descobriu-se que mutações em dois genes que codificam proteínas, na então chamada cascata do complemento, é responsável pelo maior risco de desenvolver AMD. Este caminho molecular complexo é a primeira linha do corpo de defesa contra bactérias invasoras mas, se sobreativo, o caminho pode produzir inflamação que lesiona o tecido, que fundamenta as mudanças que destroem a visão que particularmente chocam com a mácula. Proteínas associadas à atividade do sistema imune foram encontradas no drusen ou próximo dele nos olhos com AMD. Com o tempo, o drusen cresce a medida em que eles acumular proteínas inflamatórias e outros materiais e a inflamação persiste, causando dano adicional à retina e eventual perda de visão. (Ver, por exemplo, Science, Vol. 311,1704 (2006))

Outras condições da parte posterior dos olhos incluem “uveíte posterior,” que é um termo dado a uma coleção de condições inflamatórias associadas ao segmento posterior dos olhos. Uveíte posterior inclui, mas sem limitações, coroidite (inflamação da coróide), retinite (inflamação da retina), neurite ótica (inflamação do nervo ótico) e vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos na parte posterior dos olhos). Complicações oculares de uveíte posterior podem produzir perda de visão profunda e irreversível, quando não reconhecidas ou inadequadamente tratadas. As complicações mais freqüentes incluem glaucoma, deslocamento da retina, neovascularização da retina ou nervo ótico, e edema macular cistóide (a causa mais comum de visão diminuída de uveíte).

Assim, estabeleceu-se que a causa de um grande número de sérias condições da parte posterior dos olhos pode ser traçada para

inflamação.

Glicocorticóides (aqui também referido como “corticosteróides”) estiveram em investigação para uso como um tratamento terapêutico local para retinopatia diabética. (Ver, por exemplo, M.A. Speicher et al., Expert Opinion on Emerging Drugs, Vol. 8, No. 1, 239 (2003); E.A. Felinski e D.A.

Antonetti, Cure. Eye Research, Vol. 30, No. 11, (49 (2005); e G.M. Comer T.A. Ciulla, Expert Opinion on Emerging Drugs, Vol. 10, No. 2, 441 (2005).) Injeção intravítrea de corticosteróides (especialmente triamcinolona acetona) foi investigada como um tratamento para edema macular diabético (ver, por exemplo, V. Vasumathy et al., Ophthalmic Practice, Vol. 54, No. 2, 133 (2006); P. Massin et al., Ophthalmology, Vol. 111, No. 2, 218 (2004)). Injeção periocular de corticosteróides foi investigada como um tratamento para uveíte posterior (ver, por exemplo, W.W. Lai et al., Clin. Experiment Ophthalmol., Vol. 32, No. 6, 563 (2004)). Um experimento de fase clínica III de injeção periocular de triamcinolona acetona como terapia adjunta para terapia fotodinâmica (“PDT”) para AMD neovascular foi complete por Johns Hopkins University School of Medicine and Oregon Health Science University em 2006 (ver, www.clinicaltrials.gov). Entretanto, medicamentos esteroidais podem ter efeitos colaterais que põe em risco a saúde global do paciente.

Sabe-se que certos glicocorticóides têm um maior potencial para elevar a pressão intraocular (IOP”) que outros compostos nesta classe. Por exemplo, sabe-se que prednisolona, que é um agente anti-inflamatório ocular muito potente, tem uma tendência de elevar IOP maior que fluorometalona, que tem atividade anti-inflamatória ocular modular. Também sabe-se que o risco de elevações de IOP associados com uso oftálmico tópico de glicocorticóides aumenta com o tempo. Em outras palavras, o uso crônico (isto é, a longo prazo) dos mesmos agentes aumenta o risco de elevações de

IOP significativas. Diferente de infecções bacterianas ou inflamação ocular aguda associadas ao trauma físico, que requerem terapia de curto prazo na ordem de poucas semanas, condições na parte posterior dos olhos requerem tratamento por longos períodos de tempo, geralmente vários meses ou mais.

5 Este uso crônico de corticosteróides significativamente aumenta o risco de elevações de IOP. Além do mais, também sabe-se que o uso de corticosteróides aumenta o risco de formação de catarata de uma maneira dependente da dose e duração. Uma vez que a catarata se desenvolve, ela pode progredir a despeito da descontinuação de terapia de corticosteróides.

10 A administração crônica de glicocorticóides também pode levar a osteoporose induzida por medicamento suprimindo absorção de cálcio intestinal e inibindo a formação óssea. Outros efeitos colaterais adversos da administração crônica de glicocorticóides incluem hipertensão, hiperglicemia, hiperlipidemia (maiores níveis de triglicerídeos) e hipercolesterolemia
15 (maiores níveis de colesterol) em virtude dos efeitos dos mesmos medicamentos nos processos metabólicos do corpo.

Desta forma, existe uma necessidade continua de fornecer compostos e composições farmacêuticas para tratar, reduzir ou melhorar condições da parte posterior dos olhos, cujos compostos e composições
20 causam um nível de pelo menos um efeito colateral adverso inferior que pelo menos um glicocorticóide da tecnologia anterior usado para tratar, reduzir ou melhorar a mesma condição.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

25 Em geral, a presente invenção fornece compostos e composições farmacêuticas para tratar, reduzir ou melhorar em um indivíduo uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos, cujos compostos e composições causam um nível de pelo menos um efeito colateral adverso menor que pelo menos um glicocorticóide da tecnologia anterior usado para tratar, reduzir ou melhorar a mesma condição ou distúrbio.

Em um aspecto, uma condição ou distúrbio como esta da parte posterior dos olhos tem uma etiologia na inflamação.

Em um outro aspecto, uma condição ou distúrbio como esta é selecionada do grupo que consiste em retinopatia diabética (“DR”), degeneração macular relacionada à idade (“AMD,” incluindo AMD seca ou úmida), edema macular diabético (“DME”), uveíte posterior, e combinações dos mesmos.

Ainda em um outro aspecto, os compostos e composições farmacêuticas compreendem pelo menos um mimético de um glicocorticóide no tratamento, redução ou melhora de uma condição ou distúrbio como esta.

Ainda em um outro aspecto, os compostos e composições farmacêuticas compreendem pelo menos um agonista do receptor de glicocorticóide dissociado (“DIGRA”), uma pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Ainda em um outro aspecto, uma composição para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar um condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos que tem uma etiologia na inflamação compreende: (a) um DIGRA, uma pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) um material selecionado do grupo que consiste em (i) agentes anti-inflamatórios a não ser um DIGM, uma pró-droga, e um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (ii) agentes antiangiogênicos; e (iii) combinações dos mesmos.

Ainda em um outro aspecto, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um formulação tópica oftálmica; formulação injetável; ou formulação, sistema ou dispositivo implantável.

Ainda em um aspecto adicional, o dito pelo menos um efeito colateral adverso é demonstrado in vitro ou in vivo.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos. O método compreende administrar uma composição

compreendendo pelo menos um DIGRA, uma pró-droga ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, redução, melhora ou alívio.

5 Ainda em um outro aspecto, o método adicionalmente compreende realizar um procedimento adicional no indivíduo para melhorar o tratamento, redução, melhora ou alívio da condição ou distúrbio.

Outras características e vantagens da presente invenção ficarão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada e reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

10 Da forma aqui usada, um agonista do receptor de glicocorticóide dissociado (“DIGRA”) é um composto que é capaz de se ligar ao receptor de glicocorticóide (que é um polipeptídeo) e, mediante a ligação, é capaz de produzir níveis diferenciados de transrepressão e transativação da expressão genética. Um composto que se liga a um polipeptídeo é algumas
15 vezes aqui referido como um ligante.

Da forma aqui usada, o termo “alquila” ou “grupo alquila” significa um grupo monovalente hidrocarboneto alifático saturado de cadeia linear ou ramificada, que pode ser não substituído ou substituído. O grupo pode ser parcial ou completamente substituído com átomos de halogênio (F,
20 Cl, Br ou I). Exemplos não limitantes de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, 1-metiletil(isopropil), n-butila, n-pentila, 1,1-dimetiletil (t-butil), e similares. Ele pode ser abreviado como “Alk”.

Da forma aqui usada, o termo “alquenila” ou “grupo alquenila” significa um radical monovalente hidrocarboneto alifático de
25 cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Este termo é exemplificado por grupos, tais como etenila, propenila, n-butenila, isobutenila, 3-metilbut-2-enila, n-pentenila, heptenila, octenila, decenila, e similares.

Da forma aqui usada, o termo “alquinila” ou “grupo alquinila”

significa um radical monovalente hidrocarboneto alifático de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Este termo é exemplificado por grupos, tais como etinila, propinila, nbutinila, 2-butinila, 3-metilbutinila, n-pentinila, heptinila, octinila, decinila, e similares.

5 Da forma aqui usada, o termo “alquilenos” ou “grupo alquilenos” significa um radical divalente de hidrocarboneto alifático saturado de cadeia linear ou ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos, tais como metileno, etileno, propileno, n-butileno, e similares, e pode alternativa ou equivalentemente ser
10 aqui denotado como-(alquil)-.

O termo “alquenileno” ou “grupo alquenileno” significa um radical divalente de hidrocarboneto alifático de cadeia linear ou ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Este termo é exemplificado por grupos, tais como
15 etenileno, propenileno, n-butenileno, e similares, e pode alternativa ou equivalentemente ser aqui denotado como-(alquilenil)-.

O termo “alquinileno” ou “grupo alquinileno” significa um radical divalente de hidrocarboneto alifático de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Este termo é
20 exemplificado por, tais como etinileno, propinileno, nbutinileno, 2-butinileno, 3-metilbutinileno, n-pentinileno, heprinileno, octinileno, decinileno, e similares, e pode alternativa ou equivalentemente ser aqui denotado como-(alquinil)-.

Da forma aqui usada, o termo “arila” ou “grupo arila” significa
25 um radical monovalente ou divalente carbocíclico aromático de 5 a 14 átomos de carbono tendo um único anel (por exemplo, fenila ou fenileno), múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftila ou antranil) ou múltiplos anéis ligados (por exemplo, bifenil). A menos que de outra forma especificada, o anel arila pode ser anexado a qualquer átomo de carbono adequado que

resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Exemplos não limitantes de grupos arila incluem fenila, naftila, antrila, fenantrila, indanila, indenila, bifenila, e similares. Ele pode ser abreviado como “Ar”. O termo “heteroarila” ou “grupo heteroarila” significa um radical monovalente ou divalente monocíclico ou policíclico de 5 a 14 membros aromático estável, que pode compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados, preferivelmente um radical monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 7 a 10 membros, tendo de um a quatro heteroátomos no anel(s) independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, em que quaisquer heteroátomos de enxofre podem opcionalmente ser oxidados e qualquer heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente oxidado ou ser quaternizado. A menos que de outra forma especificada, o anel heteroarila pode ser anexado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Exemplos não limitantes de heteroarilas incluem furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolizinila, azaindolizinila, indolila, azaindolila, diazaindolila, diidroindolila, diidroazaindoila, isoindolila, azaisoindolila, benzofuranila, furanopiridinila, furanopirimidinila, furanopirazinila, furanopiridazinila, diidrobenzofuranila, diidrofuranopiridinila, diidrofuranopirimidinila, benzotienila, tienopiridinila, tienopirimidinila, tienopirazinila, tienopiridazinila, diidrobenzotienila, diidrotienopiridinila, diidrotienopirimidinila, indazolila, azaindazolila, diazaindazolila, benzimidazolila, imidazopiridinila, benzotiazolila, tiazolpiridinila, tiazolpirimidinila, benzoxazolila, benzoxazinila, benzoxazinonila, oxazolpiridinila, oxazolpirimidinila, benzisoxazolila,

purinila, cromanila, azacromanila, quinolizinila, quinolinila, diidroquinolinila, tetraidroquinolinila, isoquinolinila, diidroisoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, cinnolinila, azacinnolinila, ftalazinila, azaftalazinila, quinazolinila, azaquinazolinila, quinoxaliila, azaquinoxalinila, naftiridinila, diidronaftiridinila, tetraidronaftiridinila, pteridinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, e fenoxazinila, e similares.

O termo “heterociclo”, “grupo heterociclo” “heterociclila”, “grupo heterociclila” “heterocíclico” ou “grupo heterocíclico, significa um anel monocíclico ou policíclico, monovalente ou divalente de 5 a 14 membros não aromático estável que pode compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados, preferivelmente um anel monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 7 a 10 membros, tendo de um a três heteroátomos em pelo menos um anel independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, em que quaisquer heteroátomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados e qualquer heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente oxidado ou quaternizado. Da forma aqui usada, um grupo heterociclila exclui grupos heterocicloalquila, heterocicloalquenila, e heterocicloalquinila. A menos que de outra forma especificada, o anel heterociclila pode ser anexado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Exemplos não limitantes de heterociclos incluem pirrolinila, pirrolidiila, pirazolinila, pirazolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, tetraidro puranila, hexaidropirimidinila, hexaidropiridazinila, e similares.

O termo “cicloalquila” ou “grupo cicloalquila” significa um radical monovalente monocíclico ou policíclico de 3 a 15 membros saturado alifático estável que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio que podem compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados, preferivelmente

um anel monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 7 a 10 membros. A menos que de outra forma especificada, o anel cicloalquila pode ser anexado a qualquer átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Grupos cicloalquila exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclooctila, ciclonoila, ciclodecila, norbornila, adamantila, tetraidronaftila (tetralin), 1-decalinila, biciclo [2.2.2] oetanila, 1-metilciclopropila, 2-metilciclopentila, 2-metilciclooctila, e similares.

10 O termo “cicloalquenila” ou “grupo cicloalquenila” significa um radical monovalente monocíclico ou policíclico de 5 a 15 membros alifático estável tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio que pode compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados, preferivelmente um anel monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 7 a 10 membros. A menos que de outra forma especificada, o anel cicloalquenila pode ser anexado a qualquer átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Grupos cicloalquenila exemplares incluem ciclopentenila, 15 ciclo-hexenila, ciclo-heptenila, ciclooctenila, ciclonoenila, ciclodecenila, norbornenila, 2-metilciclopentenila, 2-metilciclooctenila, e similares.

25 O termo “cicloalquinila” ou “grupo cicloalquinila, significa um radical monovalente monocíclico ou policíclico de 8 a 15 membros alifático estável tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio que podem compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados, preferivelmente um anel monocíclico de 8 a 10 membros ou bicíclico de 12 a 15 membros. A menos que de outra forma especificada, o anel cicloalquinila pode ser anexado a qualquer átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e, se

substituído, pode ser substituído em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Grupos cicloalquinila exemplares incluem ciclooctinila, ciclonoíninila, ciclodecíninila, 2-metilciclooctinila, e similares.

5 O termo “carbociclo” ou “grupo carbocíclico” significa um radical monovalente ou divalente monocíclico ou policíclico de 3 a 15 membros alifático estável que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio que podem compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados, preferivelmente um anel monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 7 a 10 membros. A menos que de outra forma especificada, o carbociclo pode ser anexado a qualquer átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. O termo compreende cicloalquila (incluindo espiro cicloalquil), cicloalquilenó, cicloalquenila, cicloalquenilenó, cicloalquinila, e cicloalquenilenó, e similares.

15 Os termos “heterocicloalquila”, “heterocicloalquenila”, e “heterocicloalquinila” significam grupo cicloalquila, cicloalquenila, e cicloalquinila, respectivamente, tendo pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel, respectivamente.

20 Glicocorticóides (“GCs”) estão entre os medicamentos mais potentes usados para o tratamento de doenças inflamatórias alérgicas e crônicas. Entretanto, da forma mencionada anteriormente, tratamento a longo prazo com GCs é frequentemente associado a inúmeros efeitos colaterais adversos, tais como diabetes, osteoporose, hipertensão, glaucoma ou catarata. Estes efeitos colaterais, como outras manifestações fisiológicas, são resultados de expressões genéticas aberrantes de tais doenças. Pesquisas na última década forneceram revelações importantes na base molecular de ações mediadas por GC na expressão de genes responsivos ao GC. GCs exercem a maioria de seus efeitos genômicos ligando-se ao receptor de GC citoplasmático (“GR”). A ligação de GC a GR induz a translocação do

complexo GC-GR para o núcleo celular onde ele modula a transcrição genética de um modo de regulação tanto positivo (transativação) quanto negativo (transrepressão). Existem evidências crescentes que efeitos tanto benéficos quanto indesejáveis de tratamento com GC são os resultados de

5 níveis indiferenciados de expressão destes dois mecanismos; em outras palavras, eles prosseguem em níveis similares de efetividade. Embora ainda não tenha sido possível verificar a maioria dos aspectos críticos de ação dos GCs em doenças inflamatórias crônicas, existem evidências de que é provável que os efeitos inibitórios de GCs na síntese de citocina sejam de particular

10 importância. GCs inibem a transcrição, apesar do mecanismo de transrepressão, de várias citocinas que são relevantes em doenças inflamatórias, incluindo IL- β (interleucina-1 β), IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- α (fator de necrose tumoral- α), GM-CSF (fator que estimula colônia de macrófago-granulócito), e quimiocinas que atraem células inflamatórias para

15 o sítio de inflamação, incluindo IL-8, RANTES, MCP-1 (proteína quimiotática de monócito-1), MCP-3, MCP-4, MM-1 α (proteína inflamatória-macrófago-1 α), e eotaxina. P.J. Barnes, Clin. Sci., Vol. 94, 557-572 (1998). Por outro lado, existe evidência persuasiva que a síntese de I κ B

20 quinases, que são proteínas tendo efeitos inibitórios nos fatores de transcrição pró-inflamatórios de NF- κ B, é aumentada por GCs. Estes fatores de transcrição pró-inflamatórios regulam a expressão de genes que codificam para muitas proteínas inflamatórias, tais como citocinas, enzimas inflamatórias, moléculas de adesão, e receptores inflamatórios. S. Wissink et al., Mol. Endocrinol., Vol. 12, No. 3, 354-363 (1998); P.J. Barnes e M. Karin,

25 New Engl. J. Med., Vol. 336, 1066-1077 (1997). Assim, as funções tanto de transrepressão e transativação de GCs direcionadas a diferentes genes produzem o efeito benéfico de inibição inflamatória. Por outro lado, diabetes e glaucoma induzidos por esteróide parecem ser produzidos pela ação de transativação dos GCs nos genes responsáveis por estas doenças. H. Schacke

et al., Pharmacol. Ther., Vol. 96, 23-43 (2002). Assim, embora a transativação de certos genes por GCs produza efeitos benéficos, a transativação de outros genes pelos mesmos GCs pode produzir efeitos colaterais indesejados. Desta forma, é muito desejável fornecer compostos e composições farmacêuticas que produzem níveis diferenciados de atividade de transativação e transrepressão em genes responsivos a GC para tratar, reduzir ou melhorar chronic condições inflamatórias.

No geral, a presente invenção fornece compostos e composições farmacêuticas para tratar, reduzir ou melhorar em um indivíduo uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos, cujos compostos e composições causam um nível inferior de pelo menos um efeito colateral adverso que pelo menos um glicocorticóide da tecnologia anterior usado para tratar, reduzir ou melhorar a mesma condição ou distúrbio. Em um aspecto, uma condição ou distúrbio como esta tem uma etiologia na inflamação. Em um outro aspecto, uma condição ou distúrbio como esta tem uma etiologia na inflamação crônica.

Em um aspecto, um nível do dito pelo menos um efeito colateral adverso é determinado in vivo ou in vitro. Por exemplo, um nível do dito pelo menos um efeito colateral adverso é determinado in vitro realizando uma cultura celular e determinando o nível de um biomarcador associado ao dito efeito colateral. Tais biomarcadores podem incluir proteínas (por exemplo, enzimas), lipídeos, açúcares, e derivados dos mesmos que participam ou são os produtos, da cascata bioquímica que resulta no efeito colateral adverso. Métodos de teste in vitro representativos são adicionalmente descritos daqui em diante.

Em um outro aspecto, o dito pelo menos um efeito colateral adverso é selecionado do grupo que consiste em glaucoma, catarata, hipertensão, hiperglicemia, hiperlipidemia (maiores níveis de triglicerídeos), e hipercolesterolemia (maiores níveis de colesterol). Um efeito colateral, tais

como hipertensão, hiperglicemia, hiperlipidemia ou hipercolesterolemia pode ser um efeito colateral sistêmico. Em uma modalidade, um nível do dito pelo menos um efeito colateral adverso é determinado em cerca de um dia depois que os ditos compostos ou composições são primeiramente administrados, e

5 estão presentes, no dito indivíduo. Em uma outra modalidade, um nível do dito pelo menos um efeito colateral adverso é determinado em cerca de 14 dias depois que os ditos compostos ou composições são primeiramente administrados, e estão presentes no dito indivíduo. Ainda em uma outra

10 modalidade, um nível do dito pelo menos um efeito colateral adverso é determinado em cerca de 30 dias depois que os ditos compostos ou composições são primeiramente administrados, e estão presentes, no dito indivíduo. Alternativamente, um nível do dito pelo menos um efeito colateral adverso é determinado em cerca de 2, 3, 4, 5 ou 6 meses depois que os ditos compostos ou composições são primeiramente administrados, e estão

15 presentes, no dito indivíduo.

Em um outro aspecto, o dito pelo menos um glicocorticóide da tecnologia anterior usado para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar a mesma condição ou distúrbio é administrado ao dito indivíduo em uma dose e uma frequência suficientes para produzir um efeito benéfico equivalente na dita

20 condição ou distúrbio como um composto ou composição da presente invenção depois que cerca do mesmo tempo transcorrido.

Ainda em um outro aspecto, o dito pelo menos um glicocorticóide da tecnologia anterior é selecionado do grupo que consiste em

25 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolone acetona, fluocinonida, fluocortin

butila, fluocortolona, fluorometalona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidenos, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortarnato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato de prednisolona de sódio, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetona, seus sais fisiologicamente aceitáveis, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em uma modalidade, o dito pelo menos um glicocorticóide da tecnologia anterior é selecionado do grupo que consiste em dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, etabonato de loteprednol, sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em uma outra modalidade, o dito pelo menos um glicocorticóide da tecnologia anterior é aceitável para usos oftálmicos.

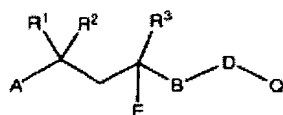
Em um aspecto, os compostos e composições farmacêuticas compreendem pelo menos um mimético de um glicocorticóide no tratamento, redução, melhora ou alívio de uma condição ou distúrbio como esta.

Em um outro aspecto, os compostos e composições farmacêuticas compreendem pelo menos um agonista do receptor de glicocorticóide dissociado ("DIGRA"). Da forma aqui usada, um DIGRA pode compreender qualquer enantiômero da molécula ou uma mistura racêmica dos enantiômeros.

Ainda em um outro aspecto, os compostos e composições farmacêuticas compreendem uma pró-droga ou um sal farmacêuticamente aceitável de pelo menos um DIGRA.

Ainda em um outro aspecto, o dito pelo menos um DIGRA

tem a fórmula I.



(I)

M e Q são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos arila e heteroarila não substituídos e substituídos, grupos cicloalquila e heterociclicialquila não substituídos e substituídos, grupos cicloalquenila e heterociclicialquenila não substituídos e substituídos, grupos cicloalquinila e heterociclicialquinila não substituídos e substituídos, e grupos heterocíclicos não substituídos e substituídos; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila lineares ou ramificados não substituído C_1-C_{15} (alternativamente, C_1-C_{10} ou C_1-C_5 ou C_1-C_3), grupos alquila lineares ou ramificados substituídos por C_1-C_{15} (alternativamente, C_1-C_{10} ou C_1-C_5 ou C_1-C_3), grupos cicloalquila C_3-C_{15} não substituídos, e grupos cicloalquila C_3-C_{15} substituídos (alternativamente, C_3-C_6 ou C_3-C_5); R^3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila lineares ou ramificados não substituídos C_1-C_{15} (alternativamente, C_1-C_{10} ou C_1-C_5 ou C_1-C_3), grupos alquila lineares ou ramificados C_1-C_{15} substituídos (alternativamente, C_1-C_{10} ou C_1-C_5 ou C_1-C_3), grupos cicloalquila ou heterocicloalquila C_3-C_{15} não substituídos (alternativamente, C_3-C_6 ou C_3-C_5), grupos cicloalquila ou heterocicloalquila substituídos C_3-C_{15} (alternativamente, C_3-C_6 ou C_3-C_5), grupos arila, grupos heteroarila, e grupos heterocíclicos; B compreende um carbonila, amino, hidrocarboneto divalente ou grupo heteroidrocarboneto; E é grupo hidróxi ou amino; e D está ausente ou compreende um grupo carbonila, -NH-ou-NR'-, em que R' compreende um grupo alquila linear ou ramificado C_1-C_{15} não substituído ou substituído (alternativamente, C_1-C_{10} ou C_1-C_5 ou C_1-C_3); e em que R^1 e R^2 juntos podem formar um grupo cicloalquila C_3-C_{15} não substituído ou substituído.

Em uma modalidade, B pode compreender uma ou mais ligações carbono-carbono insaturadas.

Em uma outra modalidade, B pode compreender um grupo alquilenocarbonila, alquilenoxicarbonila, alquilenocarbonilóxi, alquilenoxicarbonilamino, alquilenooamino, alquenilenocarbonila, alquenilenoxicarbonila, alquenilenocarbonilóxi, alquenilenoxicarbonilamino, alquenilenoamino, alquinilenocarbonila, alquinilenoxicarbonila, alquinilenocarbonilóxi, alquinilenoxicarbonilamino, alquinilenoamino, arilacarbonilóxi, arilaoxicarbonila ou ureído.

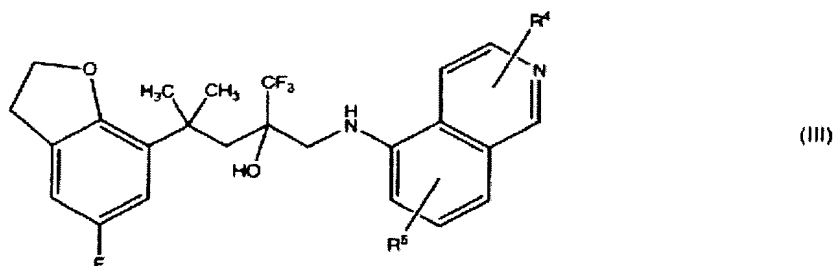
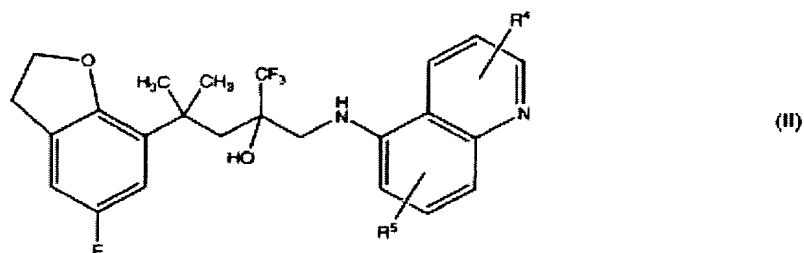
Ainda em uma outra modalidade, A e Q são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos arila e heteroarila substituídos por pelo menos um átomo de halogênio, grupo ciano, grupo hidróxi ou grupo alcóxi C_1-C_{10} (alternativamente, grupo alcóxi C_1-C_5 ou grupo alcóxi C_1-C_3); R^1 , R^2 , e R^3 são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C_1-C_5 não substituídos e substituídos (preferivelmente, grupos alquila C_1-C_3); B é um grupo alquilenos C_1-C_5 (alternativamente, grupos alquila C_1-C_3); D é o grupo-NH-ou-NR', em que R' é um grupo alquila C_1-C_5 (preferivelmente, grupo alquila C_1-C_3); e E é o grupo hidróxi.

Ainda em uma outra modalidade, A compreende um grupo diidrobenzofuranila substituído por um átomo de halogênio; Q compreende um grupo quinolinila ou isoquinolinila substituído por um grupo alquila C_1-C_{10} ; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C_1-C_5 não substituídos ou substituídos (preferivelmente, grupos alquila C_1-C_3); B é um grupo alquilenos C_1-C_3 ; D é o grupo-NH-; E é grupo hidróxi; e R^3 compreende um grupo alquila C_1-C_{10} completamente halogenado (preferivelmente, grupo alquila C_1-C_5 completamente halogenado; mais preferivelmente, grupo alquila C_1-C_3 completamente halogenado).

Ainda em uma outra modalidade, A compreende um grupo diidrobenzofuranila substituído por um átomo de flúor; Q compreende um grupo quinolinila ou isoquinolinila substituído por um grupo metila; R^1 e R^2

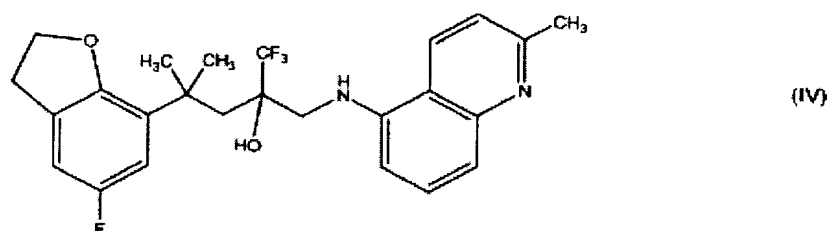
são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C_1-C_5 não substituídos e substituídos; B é um grupo alquilenos C_1-C_3 ; D é o grupo-NH-; E é o grupo hidróxi; e R^3 compreende um grupo trifluorometila.

Em uma modalidade adicional, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula II ou III.



em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, hidróxi, grupos alcóxi C_1-C_{10} (alternativamente, C_1-C_5 ou C_1-C_3), grupos alquila lineares ou ramificados não substituídos C_1-C_{10} (alternativamente, C_1-C_5 ou C_1-C_3), grupos alquila lineares ou ramificados substituídos C_3-C_{10} (alternativamente, C_1-C_5 ou C_1-C_3), grupos alquila cíclicos não substituídos C_3-C_{10} (alternativamente, C_3-C_6 ou C_3-C_5) e grupos alquila cíclicos substituídos C_3-C_{10} (alternativamente, C_3-C_6 ou C_3-C_5).

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula IV.



Métodos para preparar compostos da fórmula I, II, III ou IV são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. 6.897.224; 6.903.215; 6.960.581, que estão aqui incorporados pela referência na íntegra. Ainda outros métodos para preparar tais compostos também podem ser encontrados no pedido de patente U.S. 200610116396 ou pedido de patente PCT WO 2006/050998 A1.

Exemplos não limitantes de compostos tendo a fórmula I incluem 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino] isoquinol-1 (2H)-ona, 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino] isoquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino] quinolina, 5-[4-(2,3-diidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino] quinolin-2 [1H]-ona, 6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 8-fluoro-,5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina, 5-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1-[2h]-ona, e enantiômeros dos mesmos.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente

selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é
 10 opcionalmente independentemente mono- ou di- substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que tanto o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R e R² são cada um independentemente hidrogênio ou
 15 alquila C₁-C₅;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅ ou alquinila C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente
 20 alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q é um grupo azaindolila opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que
 25 cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi,

alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro ou amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono- ou di -substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino, e trifluorometila.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c] piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrol [3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c] piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol [3,2-c] piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; e 4-fluoro-2-[4,4,4trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, amila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₅;

(c) B é o grupo metileno ou carbonila;

(d) R³ é um carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C₁-C₅, arilalquila-C₁-C₅, aril-haloalquila C₁-C₅, heterociclilalquila-C₁-C₅, heteroarilalquil-C₁-C₅, carbociclo alquenil-C₂-C₅, aril-alquenila C₂-C₅, heterociclil alquenil-C₂-C₅ ou heteroaril alquenil-C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes;

(e) D é o grupo-NH-;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende uma benzoxazinona metilada.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d] [1,2] oxazin-6-il)amida do ácido 2-benzil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d] [1,2] oxazin-6-il)amida do ácido 2-benzil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d] [1,2] oxazin-6-il)amida do ácido 2-ciclo-hexilmetil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d] [1,2] oxazin-6-il)amida do ácido 2-ciclo-hexilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d] [1,2] oxazin-6-il)amida do ácido 2-benzil-2-hidróxi-4-metil-4-metilpentanóico; e (4-metil-1-oxo-1H-benzo[d] [1,2] oxazin-6-il)amida do ácido 2-ciclo-hexilmetil-2-hidróxi-4-metilpentanóico.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcanoíla C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_5 , heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi C_2-C_5 , arilóxi, acila, alcoxicarbonila C_1-C_5 , aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcoxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por

alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são
5 comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₅;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅ ou alquinila C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente
10 alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q é um grupo arila ou heteroarila um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste
15 em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquililóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi
20 C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído
25 em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que

consiste em alquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , acila, silanilóxi C_1-C_3 ,
 alcoxicarbonila C_1-C_5 , carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila,
 heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente
 independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído
 5 em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente
 independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , e trifluorometila.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 2-(3,5-
 difluorobenzil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-bifenil-4-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-
 10 ol; 2-(3,5-dimetilbenzil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-
 metilpentan-2-ol; 2-(3-bromobenzil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-
 metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-diclorobenzil)-1,1,1-fluoro-4-(5-
 fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-
 15 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-fluoro-5-trifluorometilbenzil)-4-metilpentan-2-
 ol; 2-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-
 metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-
 2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]benzo nitrila; 2-(3,5-
 dibromobenzil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol;
 20 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzil)-
 4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(2-fluoro-5-
 trifluorometilbenzil)-4-metilpentan-2-ol.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um
 DIGRA tem a fórmula I, em que

25 (a) A é um grupo arila, hetero arila ou cicloalquila C_5-C_{15} ,
 cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos
 substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste
 em alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcanoíla C_1-C_3 ,
 cicloalquila C_3-C_8 , heterociclila, arila, hetero arila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi

C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₅, arilalquila C₅-C₁₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é o grupo carbonila ou grupo metileno, que é opcionalmente independentemente substituído por um ou dois grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₅, hidróxi, e halogênio;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi ou grupo amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅; e

(g) Q compreende um grupo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, 1H-piridin-4-ona, 1H-piridin-2-ona, 1H-piridin-4-ilidenoamina, 1H-quinolin-4-ilidenoamina, pirano, tetraidropirano, 1,4-diazepam, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,3,4,5-tetraidrobenzo[b] [1,4] diazepina, diidroquinolina, tetraidroquinolina, 5,6,7,8-tetraidro-1H-quinol in-4-ona, tetraidroisoquinolina, decaidroisoquinolin e, 2,3-diidro-1H-isoindol,

- 2,3-diidro-1H-indol, cromano, 1,2,3,4-tetraidroquinoxalina, 1,2-diidroindazol-3-ona, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4] oxazina, 4H-benzo[1,4]tiazina, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 1,2-diidrobenzo[d][1,3]oxazin-4-ona, 3,4-diidrobenzo[1,4] oxazin-4-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 3,4-diidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 5,6,7,8-tetraidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 2,3-diidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 1,2-diidropirido[3,2-d][1,3] oxazin-4-ona, pirrol[3,4-c]piridina-1,3-diona, 1,2-diidropirrol[3,4-c]piridin-3-ona ou tetraidro[b][1,4] diazepinona cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquililóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, oxo, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, alcóxicarbonila C₁-C₃, acila, arila, benzila, heteroarila, heterociclila, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅ ou ureído em que qualquer um dos átomos de

nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 2-(2,6-dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2,3-diidro-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluorofenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluorofenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-fenil-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-metil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-{5 cloro-2,3-diidrobenzofuran 7 il) 2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5] naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-2,4-dimetilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-tiofen-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-4-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(4-hidroxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-hidroxifenil]1-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-

(2-hidróxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-{ 4[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-metil-4-(3-piridin-3-ilfenil)-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 4-metóxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetil)butil]benzaldeído; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-furan-3-il-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[3,3,3-trifluoro-2-(6-fluoro-4-metilcromano-4-ilmetil)-2-hidroxipropil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-{3-[1-(benziloxilimino)etil}fenil}-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-acetil-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidróxi-4-{3-[1-(metoximino)etil]fenil}-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidróxi-4-(3,4[-(hidroxiimino)etil]fenil}-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-difluorofenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,5-dimetilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-{2-hidróxi-4-metil-4-[3-(2-metil-[1,3,1-dioxolan-2-il}fenil]-2-trifluorometilpentil}-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(3-[1,3]dioxan-2-ilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-{4-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil}-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-

hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-
 hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-hidroximetil-1H-quinolin-4-ona; 1-
 [4-(3-bromofenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-
 ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-
 5 metil-1H-quinolin-4-ona; 6-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-
 metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2-difluorometóxi-5-
 fluorofenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-
 (4-bifenil-3-il-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-
 [2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-
 10 quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(3-isopropoxifenil)-4-metil-2-
 trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-etoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-
 2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-
 metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,5-
 dimetilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-
 15 [2-hidróxi-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil pentil]-1H-quinolin-4-
 ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-
 1,2-diidroindazol-3-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-
 metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-
 hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3,5-dimetil-1H-piridin-
 20 4-ona; 7-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-
 trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(2-hidróxi-4-metil-4-fenil-
 2-trifluorometilexil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-
 hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3,4-
 dimetilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-
 25 [4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-
 quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-
 trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 7-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-
 hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-
 [4-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-

- quinolin-4-ona; 1-[4-(2-etóxi-5-fluorofenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 8-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 6-fluoro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-metilsulfanil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 7-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 3-cloro-1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona; 1-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1[4-(3-[1,3] diox-2-il-4-fluomfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 2-(1,1-diox o-2,3-diidro-1H-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-o 1[2-(2,3-diidrobenzo[1,4] oxazin4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-[1,5] naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(2,4-dimetilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-quinolin-4-ona; 1-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-quinolin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,2-diidroindazol-3-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-

metoxifenil)-4-metil-2-(1-oxo-2,3-diidro-1H-1λ⁴-benzo[1,4]-tiazin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-hidroximetil-3,5-dimetil-1H-piridin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona; e 1-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-piridin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-quinolin-4-ona.

- 10 Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que A, R¹, R², B, D, E, e Q têm os significados descritos imediatamente antes, e R³ é hidrogênio, alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C₁-C₈, carbóxi, alcóxicarbonila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₈, heterociclilalquila-C₁-C₅, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅; alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-

C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R³ não pode ser trifluorometila.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula 1, em que

- 5 (a) A é um grupo arila, heteroarila ou cicloalquila C₅-C₁₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquililóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o
- 10 20 átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

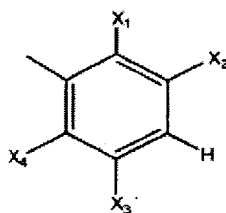
(c) R³ é o grupo trifluorometila;

25 (d) B é o grupo carbonila;

(e) D é o grupo-NH-;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo fenila opcionalmente substituído tendo a fórmula



em que X^1 , X^2 , X^3 e X^4 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcóxi C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, alcanoíla C_1-C_5 , alcoxicarbonila C_1-C_5 , acilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , carbamoilóxi C_1-C_5 , uréia, arila, e amino em que o átomo de nitrogênio pode ser independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , e em que dito grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidróxi ou alcóxi C_1-C_5 , e em que qualquer um dos átomos de nitrogênio do grupo uréia pode ser independentemente substituído por alquila C_1-C_5 ; ou Q é um anel monocíclico de 5 a 7 membros aromático tendo de um a quatro heteroátomos no anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, opcionalmente independentemente substituídos por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcóxi C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, alcanoíla C_1-C_5 , alcoxicarbonila C_1-C_5 , acilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , carbamoilóxi C_1-C_5 , uréia, arila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidróxi ou alcóxi C_1-C_5 , e amino em que o átomo de nitrogênio pode ser independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , e em que qualquer um dos átomos de nitrogênio do grupo uréia pode ser independentemente substituído por alquila C_1-C_5 .

Exemplos não limitantes destes compostos incluem (3,5-dicloro-fenil)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanóico; (3-cloro-fenil)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-

hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluarometil-pentanóico; (2-cloro-fenil)-
 amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-
 trifluorometil-pentanóico; (2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amida do ácido 4-(5-
 fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanóico; (2,6-
 5 dicloro-piridin-4-il)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-
 4-metil-2-trifluorometil-pentanóico; (2,3-dicloro-fenil)-amida do ácido 4-(5-
 fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanóico; (3,5-
 dimetilfenil)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-
 trifluorometil-pentanóico; (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-amida do ácido 4-(5-
 10 fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanóico; (2,5-
 dicloro-fenil)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-
 2-trifluorometil-pentanóico; (3-bromo-fenil)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-
 hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanóico; (3,5-difluoro-
 fenil)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidróxi-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-
 15 trifluorometil-pentanóico; (3,5-dibromo-fenil)-amida do ácido 4-(5-fluoro-2-
 hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanóico.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um
 DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente
 20 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são
 independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 ,
 alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcanóila C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_8 ,
 heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi
 C_2-C_5 , arilóxi, acila, alcóxicarbonila C_1-C_5 , aroíla, aminocarbonila,
 25 alquilaaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi,
 alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino
 C_1-C_5 , alcóxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 ,
 aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 ,
 halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro,

amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;

(c) R³ é alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C₁-C₈, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₈, heterociclila alquila C₁-C₅, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclíl-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanóila C₁-C₅, aroíla, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonil C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R³ não pode ser trifluorometila;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenilenos C₂-C₅ ou alquinilenos C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é

independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo azaindolila opcionalmente

- 5 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, arila, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila,
- 10 alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₃-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi,
- 15 trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo
- 20 substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de C₃-C₃ alquila, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino ou trifluorometila.

- Exemplos não limitantes destes compostos incluem 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol;
- 25 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-

pirrol[2,3-c] piridin-2-ilmetil)butil) fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-
 hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3- b]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-
 2-14,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1, 1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-
 ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-
 5 pirrol[3,2-b]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-
 metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-
 fluorofenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(2,3-
 diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-24 1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-
 ilmetil)pentan-2-ol; 4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-
 10 (1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-
 2-(1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-
 2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-
 2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-(1H-pirrol[3,2-
 15 c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-
 (1H-pirrol[3,2-c] piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-
 hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-
 trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-
 2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-
 20 metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-
 trifluoro-3-hidróxi-1, 1-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-
 ilmetil)butil]fenol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-
 pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-
 diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-ilmetil)pentan-2-
 25 ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]-[3-
 metilpiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-
 dimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c]-[2-fluoropiridin]-2-ilmetil)butil]fenol; e 4-fluoro-
 2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1.-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]-[2-
 trifluorometilpiridin]-2-ilmetil)butil] fenol.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanóila C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenilenos C₂-C₅ ou alquinilenos C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente

independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquililóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, acila, silanilóxi C₁-C₃, alcoxycarbonila C₁-C₅, carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila, heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 4-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-pirimidin-5-il-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 4-pirimidin-5-il-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]fenol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol;

1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(5,7-dimetil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5-carbonitrila; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-6-carbanitrila; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-5-carbonitrila; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tieno[2,3-d]piridazin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(4,6-dimetil-1H-pirrol[3,2-e]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-(4,6-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[3,2-b]piridina-5-carbonitrila; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-

- 2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5H-pirrol[3,2-c]piridazin-6-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(5,7-dicloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-isopropóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(7-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1-trifluoro-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-isopropóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(7-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-2-(5-dimetilamino-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-piperidin--il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-

metil-2-(5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-piperidin-1-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-
 5 (5-benzilóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(5-benzilóxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-
 10 metoxifenil)-4-metil-2-[5-(metilamino)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-amino-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(6-amino-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-
 15 amino-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-metilamino-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; cloreto de 7-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-H-pirrol[2,3-b]piridin-7-ona; cloreto de 6-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-2-
 20 metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6-ona; 4-(5-bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-metil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-
 25 trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-óxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrol[2,3-c]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 2-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-I, 1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-

metilpentan-2-ol; I,1, 1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-
 tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-
 metoxifenil)-2-indazol-1-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-
 fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-
 5 (5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-
 ilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-tieno[2,3-c]piridin-2-
 ilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-furo [2,3-c]piridin-
 2-ilmetil-1-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1-
 furo[2,3-c]piridin-2-il-2,4-dimetilpentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-1-
 10 faro-[2,3-c]piridin-2-il-1-2,4-dimetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-
 metilfenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-
 trifluoro-4-metil-4-(5-metil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-pirrol [3,2-
 c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-
 trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-bromo-
 15 2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-
 2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-(3-dimetilaminometil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-
 ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-
 trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirrol[3,2-c]piridin-1-
 ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-
 20 pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-tri fluoro-4-(5-fluoro-2-
 metoxifenil)-2-furo [3,2-c]piridin-2-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-
 2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pirrol[3,2-b]piridin-1-
 ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-
 tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-
 25 il)-1,1, 1-trifluoro-4-metil-2-tieno [3,2-c] piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-
 trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-pirrol[3,2-b]piridin-1-
 ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-
 tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilpentan-2-ol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-idróxi-
 1,1-dimetil-3-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-(4,4,4-

trifluoro-3-furo [3,2-c]piridin-2-ilmetil-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-pirrol [3,2-b]piridin-1-ilmetilbutil)fenol; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; dimetilamida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-il} morfolin-4-ilmetanona; dimetilamida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-il} morfolin-4-ilmetanona; amida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; amida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carboxílico; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(5-nitro-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrila; 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-6-carbonitrila; N-(2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il) acetamida; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(7-fluoro-4-metil-1H-indol-1-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-(7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil]fenol; 2-[4-(3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrila; éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; 2-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} piperidin-ilmetanona; metilamida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-

- hidróxi-4-metil-2-trifluoronietilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; (2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il)pirrolidin-1-ilmetanona; 1-{2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil] 1H-indol-5-carbonil} piperidin-4-ona; (2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} (4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; (2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} (3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
- 10 cianometilamida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; (2-dimetilaminoetil)amida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; (2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} (4-metilpiperazin-1-il)metanona; éster metílico do ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil} amino)acético; carbamoilmetilamida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; éster metílico do ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil} amino)butírico; ácido ({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil} amino)acético; ácido 4-({2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonil} amino)butírico; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrila; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil)butil]fenol; 2-[4-(5-bromo-2, 3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; 2-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil 2-trifluorometilpentil]J-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; ácido 2-
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25

[4-(5-bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; amida do ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; dimetilamida do ácido 2-[4-(5-bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico;

5 cianometilamida do ácido 2-[4-(5-Bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; {2-[4-(5-bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-ilpirrolidin-1-ilmetanona; {2-[4-(5-bromo-2,3-diidrobenzofuran-

10 7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} morfolin-4-ilmetanona; amida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carboxílico; (2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} morfolin-4-ilmetanona; 2-(4-benzo [I,3]dioxol-4-il-2-hidróxi-4-metil-2-

15 trifluorometilpentil)-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenil-2-quinolin-4-ilmetilhexan-2-ol; 2-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-metilsulfanil-2-,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil)-H-indol-3-carbonitrila; 7-(4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)-2,3-diidrobenzofuran-5-carbonitrila; 2-[2-hidróxi-4-(5-

20 metanossulfonil-2, 3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indol-3-carbonitrila; {2-[4-(2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-metilsulfanilfenil)-4-metil-2-

25 trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrila; 2-[2-Hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrila; dimetilamida do ácido 2-[4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-sulfônico; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-(5-fenil-H-indol-2-

- ilmetil)pentan-2-ol; 2{-4[-4-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2--trifluorometilpentil)-1H-indol-3-carbonitrila; 2{-4[-2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-isopropilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indol-3-carbonitrila; 2-
- 5 [2-hidróxi-4-(2-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indol-3-carbonitrila; 2-[2-hidróxi-4-(5-hidróxi-2,4-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indol-3-carbonitrila; 2-(4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indol-3-carbonitrila; 2-[4-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1-metil-1H-indol-3-carbonitrila; 2-[2-hidróxi-4-(5-
- 10 isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrila; 2-[2-hidróxi-4-(5-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1-metil-1H-indol-3-carbonitrila; 2-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-metanossulfonilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-indol-3-carbonitrila; 2-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-metilfenil)-4-metil-2-
- 15 trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-otolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(2-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-2-
- 20 (1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 3-(4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)fenol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(2-
- 25 trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(4-trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetil-4-(4-trifluorometilfenil)pentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-

- 2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(2-difluorometóxi-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-bifenil-3-il-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(4-dimetilaminofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,6-diidropirrol[2,3-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-Fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-diidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-diidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(6-metóxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-diidropirrol [3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,3 a-diidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-diidropirrol[3,2-c]piridina-4,6-diona; 6-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-diidropirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diona; 2-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,6-diidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-1,6-diidropirrol[2,3-c]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-diidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-metil-1,4-diidropirrol[3,2-b]piridin-5-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,5-diidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 2-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-1,5-diidropirrol[3,2-c]piridin-6-ona; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(6-metóxi-5,6-

- diidro-1H-pirrol[3,2-c}piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,7-diidropirrol[3,2-c}piridina-4,6-diona; 6-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzo furan-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1,7-diidropirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diona; 2-[4-(3-dimetilaminometilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-2-(1H-pirrol[2,3-d]piridazin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-ilmetil) pentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol[2,3-c] piridin-2-ilmetil) pentan-2-ol; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} fenilmetanona; (2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometil pentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il} fenilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-il} furan-2-ilmetanona; {2-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il} furan-2-ilmetanona; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-piridin-2-ilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-piridin-4-il-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 1,1,1-trifluoro-4,4-dimetil-5-fenil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-piridin-4-ilmetil pentan-2-ol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil]fenol; 2-[3-(2-bromopiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 2-(6,8-dimetilquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]piridina-2-carbonitrila; 2,6-dicloro-4-[4-(5-fluoro-

2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrila; 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]quinolin-2-ol; 2,6 dicloro 4[4 (5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrila; 2-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-

5 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[3-(2-cloro-8-metilquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil-1-4-fluorofenol; 2-[3-(2,6-dicloroquinolin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol; 4-(2,3-

10 diidrobenzofuran-7-il)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-quinolin-4-ilmetilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-

15 ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-m-tolilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(2-metilquinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetilbutil)fenol; 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-

20 dimetil-3-(2-metilquinolin-4-ilmetil)butil]fenol; 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(7-metilquinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol; 2-[3-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorofenol; e 2-(5,7-dimetilquinolin-4-ilmetil)-

25 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são

- independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₃-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;
- (b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;
- (c) R³ é hidrogênio, alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-C₁-C₅ alquila, carbóxi, alcoxicarbonila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₅, heterociclil-alquila C₁-C₈, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, amino carbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-

C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é
 5 opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R³ não pode ser trifluorometila;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenilenos C₂-C₅ ou alquinilenos C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três
 10 grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente
 15 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₃-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila,
 20 alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro,
 25 amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é

opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, acila, silanilóxi C₁-C₃, alcoxicarbonila C₁-C₅, carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila, heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é
 5 opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanóico; éster metílico do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentanóico; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-
 10 2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-ciclopropil-4-metil-1-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dimetil-1-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-dimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclo-hexil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c] piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5,5-trimetil-4-(1H-pirrol [2,3-c] piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 1-ciclo-hexil-4-(5-fluoro-2-

metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c] piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-ciclobutil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)heptan-4-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c] piridin-2-ilmetil)hex-1-in-3-ol; 1-fluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 2,2-difluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-e]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-fluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hex-1-en-3-ol; 1,1,1-trifluoro-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-fenil-1-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-tieno[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 1,1-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 2-(1-fluorociclopropil)-4-(4-fluorofenol)-4-metil-1-quinolin-4-ilpentan-2-ol; 2-[4,4-difluoro-3-idróxi-1,1-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)butil]-4-fluorofenol; 5-(5-cloro-2,3-

- diidrobenezofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetilpentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-2,2,5-trimetil-3-(1H-pirrol [3,2-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(3-metil-1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2,5-trimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c] piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-1,1-difluoro-4-metil-2-(6-metil-1H-pirrol [3,2-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-e]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 5-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-5-metil-3-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 4-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-2,4-dimetil-1-(5-fenil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)pentan-2-ol; 1,1-difluoro-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-4-metil-2-(1H-pirrol [2,3-c]piridin-2-ilmetil)pentan-2-ol; 5-(5-cloro-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-2,5-dimetil-3-(5-piridin-3-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)hexan-3-ol; 2-(5-bromo-H-indol-2-ilmetil)-1,1-difluoro-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-4-metilpentan-2-ol; e2-[2-difluorometil-2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenezofuran-7-il)-4-metilpencil]-4-metil-1H-

indol-6-carbonitrila.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

- (a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente
- 5 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquiniolóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila,
- 10 alquilaaminocarboila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro,
- 15 amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;
- 20 (b) R¹ e R² são cada um independentemente alquila C₁-C₅, em que um ou ambos são independentemente substituído por hidróxi, alcóxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅;
- 25 (c) R³ é hidrogênio, alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C₁-C₃, carbóxi, alcoxicarbonila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₈, heterocicilil-alquila C₁-C₅, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterocicilil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila

C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, 5 alcoxycarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, 10 hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou 15 sulfona;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenilenos C₂-C₅ ou alquinilenos C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

20 (e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, 25 alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, amino carbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino

C_1-C_5 , alcóxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente
 5 mono-ou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é
 10 opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , acila, silanilóxi C_1-C_3 , alcóxicarbonila C_1-C_5 , carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila, heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é
 15 opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 ou trifluorometila.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila C_3-C_8 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três
 20 grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcanoíla C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_8 , heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi C_2-C_5 , arilóxi, acila, alcóxicarbonila C_1-C_5 , aroíla, amino
 25 carbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, amino carbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcóxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente

mono-ou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

5 (b) R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_5 , arilalquila C_5-C_{15} ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C_3-C_8 ;

10 (c) B é o grupo carbonila ou grupo metileno, que é opcionalmente independentemente substituído por um ou dois grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_3 , hidróxi, e halogênio;

(d) R^3 é o grupo trifluorometila;

(e) D está ausente;

15 (f) E é o grupo hidróxi ou grupo amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 ; e

(g) Q compreende um anel heterociclila de 5 a 7 membros fundido a um anel heteroarila ou heterociclila de 5 a 7 membros, cada um
20 opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , cicloalquila C_3-C_8 , heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi C_2-C_5 , arilóxi, acila, C_1-C_5 alcoxycarbonila, alcanoilóxi C_1-C_5 ,
25 aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, amino carbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcoxycarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, oxo, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio,

nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é

5 opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, alcoxycarbonila C₁-C₃, acila, arila, benzila, heteroarila, heterociclila, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino em que o átomo de

10 nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, e ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila, em que Q não pode ser 1H-[1,5]naftiridin-4-ona.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 4-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-tri fluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-

15 b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona;

20 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b]piridin-7-ona;

25 4-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-3-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona;

4-[2-hidróxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-

trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(3-bromo-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tien[3,2-b] piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-3-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b]piridin-7-ona; 4-[4-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b]piridin-7-ona; 3-bromo-1-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-bromo-4-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-[44-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-cloro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-Cloro-2,3-diidro benzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[I,7]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-metil-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1, 8]naftiridin-4-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazol[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazol[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-furo[3,2-b]piridin-7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-tieno[2, 3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-tritluormetilpentil]-4H-oxazol[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazol[5,4-b]piridin-

- 7-ona; 7-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-furo[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4 { 5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-diidropirrol[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-
- 5 tetraidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4(5-fluoro-2-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-5,6,7,8-tetraidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,81 naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-
- 10 1H-[1,7]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4-H-tiazol [4,5-b]piridin-7-ona; 4-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-oxazol[4,5-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-
- 15 4H-furo [3,2-b]piridin-7-ona; 7-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-ona; 4-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4H-oxazol[5,4-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil 1-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tiazol [5,4-b]
- 20 piridin-7-ona; 7-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-7H-furo [2,3-b]piridin-4-ona; 4-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1,4-diidropirrol [3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidróxi-4-(5-metanossulfonil-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5,6,7,8-tetraidro-1H-
- 25 [1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-6-metil-5,6,7,8-tetraidro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-5,6,7,8-tetraidro-1H-[1,5]naftiridin-4-ona; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5-metil-5,6,7,8-tetraidro-1H-[1,

- 5]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidróxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b] piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-piridin-3-ilfenil) 4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona;
- 5 4-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b] piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(4-hidroxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b]piridin-7-ona; 4[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno [3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona;
- 10 4-[2-Hidróxi-4-(2-hidróxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidróxi-4-(4-metoxibifenil-3-il)-4-metil-2-trifluorometilpentil)-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometil pentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona;
- 15 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil}-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona;
- 20 1-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 1-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-tiofen-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 5-[4-(5-Moro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-5H-pirido[3,2-d]pirimidin-8-ona; 1-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-pirido[2,3-d]piridazin-4-ona;
- 25 5[-4{4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil}-5H-pirido[3,2-c]piridazin-8-ona; 4-[4-(2-trifluorometóxi-3-metilfenil)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-

- 4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-6-bromo-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-6-cloro-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-piridin-3-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-3-cloro-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 3-cloro-1-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-piridin-3-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 4-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 1-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-pirimidin-5-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-(2-metóxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-piridin-3-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-pirimidin-5-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-bifenil-3-il-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-6-cloro-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-(4-bifenil-3-il-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil)-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-{ 4-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2,3-diidrobenzofuran-7-il]-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil}-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-14-[5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil}-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 4-[2-hidróxi-4-(2-hidróxi-5-piridin-2-ilfenil)-4-metil-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-

ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-metil-4(5-pirazin-2-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-pirimidin-2-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 5-(7-[3-(6-cloro-7-oxo-7H-tieno [3,2-b]piridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetilbutil]-2,3-diidrobenzofuran-5-il]nicotinonitrila; 4-{4-Metóxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-hidróxi-1,1-dimetil-3-(7-oxo-7H-tieno [3,2-b]piridin-4-ilmetil)butil]fenil} piridina-2-carbonitrila; 6-cloro-4-(4-[5-(2-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-2-metoxifenil]-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil}-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; 3-cloro-1-{2-hidróxi-4-[5-(1H-imidazol-4-il)-2,3-diidrobenzofuran-7-il]-4-metil-2-trifluorometilpentil}-1H-[1,6]naftiridin-4-ona; 6-cloro-4-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-morfolin-4-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona; e 1-[2-hidróxi-4-metil-4-(5-piperidin-1-il-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-trifluorometilpentil]-1H-[1,6]naftiridin-4-ona.

15 Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula 1, em que A, B, D, E, R¹, e R² têm os significados descritos imediatamente antes, e R² é hidrogênio, alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C₁-C₈, carbóxi, alcóxicarboxila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₅, heterociclilalquila-C₁-C₅, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, amino carbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-

C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é
 5 opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R³ não pode ser trifluorometila.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

10 (a) A é um grupo arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila C₃-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi
 15 C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, aroíla, amino carbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅,
 20 halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente
 25 oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenileno C₂-C₅ ou alquinileno C₂-

C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

5 (f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo indolila opcionalmente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquililóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é
20 opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino, e trifluorometila.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 4-(5-
25 bromo-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-piridin-2-ilpentan-2-ol; 4-(2,3-diidro-5-cianobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-il-metil)-4-metilpentan-2-ol; 4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-4-(5-

fluoro-2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-(5-metil-2,3-
 diidrobenzofuran-7-il)pentan-2-ol; 4-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)-1,1,1-
 trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol; 2-[4-(2, 3-
 5 diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-
 carbonitrila; 2-[4-(5-fluoro-2 3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-
 trifluorometilpentil]-, 1H-indol-3-carbonitrila; 2-[4-(5-bromo-2,3-
 diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-
 carbonitrila; 2-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-
 10 trifluorometilpentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; 2-[4-(2,3-
 diidrobenzofuran-7-il)-2-hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-5-
 carbonitrila; 4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(7-fluoro-1H-
 indol-2-ilmetil)4-metilpentan-2-ol; 1-[4-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-
 hidróxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1H-indol-3-carbonitrila; 4-(2,3-
 15 diidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(5-trifluorometil-1H-indol-2-
 ilmetil)pentan-2-ol; e 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metil-4-tiofen-
 3-il pentan-2-ol.

Em uma modalidade adicional, o dito pelo menos um DIGRA
 tem a fórmula I, em que

20 (a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente
 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são
 independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅,
 alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅,
 heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi
 25 C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila,
 alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi,
 alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino
 C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅,
 aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅,

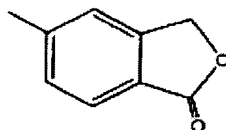
halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₃-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) R³ é carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbocicloalquila C₁-C₅, carbóxi, alcóxicarbonila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₈, heterociclil-alquila C₁-C₈, heteroaril-alquila C₁-C₅, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(d) B é o grupo metileno ou carbonila;

- (e) D é o grupo-NH-;
 (f) E é o grupo hidróxi; e
 (g) Q compreende o grupo



Exemplos não limitantes destes compostos incluem (1-oxo-
 5 1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-benzil-2-hidróxi-4-metil-4-
 fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-
 hidróxi-4-metil-2,4-difenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-
 il)amida do ácido 2-hidróxi-4-metil-2-fenetil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-
 diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-hidróxi-2-(3-metoxibenzil)
 10 4-metil-4-fenilpentanóico; 1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do
 ácido 2-hidróxi-2-(4-metoxibenzil)-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-
 1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-hidróxi-2-[2-(4-
 metoxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-
 il)amida do ácido 2-ciclo-hexilmetil-2-hidróxi-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-
 15 oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(4-terc-butilbenzil)-2-
 hidróxi-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida
 do ácido 2-bifenil-4-ilmetil-2-hidróxi-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-
 1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-hidróxi-4-metil-2-naftalen-2-
 ilmetil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do
 20 ácido 2-hidróxi-2-(3-hidroxibenzil)-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-
 1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-hidróxi-4-metil-2-(2-metil-2-
 fenilpropil)-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do
 ácido 2-benzil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-
 oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-ciclo-hexilmetil-4-(5-
 25 fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-
 1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-benzil-4-(5-fluoro-
 2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-

il)amida do ácido 2-ciclo-hexilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(2-metil-2-fenilpropil)pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-cloro-6-fluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico ácido;

5 (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3-fluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-fluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-

10 5-il)amida do ácido 2-(3,4-difluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-cloro-6-fluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3-fluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-

15 oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-fluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3,4-difluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(4-fluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-

20 4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il) amida do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(3-metilbenzil)pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(4fluorobenzil)-4-{5-fluoro-2-hidroxifenil) 2-hidróxi-4 metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(3-

25 metilbenzil)pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3,5-difluorofenil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; 1-oxo-1,3-diidroibenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanóico; (1-oxo-1,3-diidrobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3,5-dimetilbenzil)-4-(5-fluoro-2-

metoxifeenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2,5-difluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxipfenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2,5-difluorobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil

5 pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(2-metilbenzil)pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3,5-dimetilbenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3-clorobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-

10 metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-2-[2-(4-metoxifenil) etil]-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-2-(2-metoxibenzil)-4-metil pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-

15 2-hidróxi-4-metil-2-fenetil pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-clorobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-fenetilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-

20 hidróxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-clorobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-2-(2-hidroxibenzil)-4-metil pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-

25 bromobenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(2-bromobenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibenzil)-2-hidróxi-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-

il)amida do ácido 2-(5-fluoro-2-hidroxibenzil)-2-hidróxi-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(5-fluoro-2-metoxibenzil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(5-fluoro-2-hidroxibenzil)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-(3,5-dimetoxibenzil)-2-hidróxi-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)-amida do ácido 2-(3,5-diidroisobenzil)-2-hidróxi-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-hidróxi-2-(2-metoxibenzil)-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 1,2-hidróxi-2-(2-hidroxibenzil)-4-metil-4-fenilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-hidróxi-2-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-4-fenilpentanóico; {5-[2-benzil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil pentilamino]-3 H-isobenzofuran-1-ona; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(1-fenilvinil)pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-hidróxi-4-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilmetilpentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(1-feniletil-)pentanóico; (1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metil-2-(1-feniletil)pentanóico;(1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico;(1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-ciclopentil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico;(1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)amida do ácido 2-ciclopentilmetil-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidróxi-4-metilpentanóico; e 2-benzil-2-hidróxi-N-(1-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)4-fenilbutiramida.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₃-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₃-C₅, cicloalquila C₃-C₈,
 5 heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₃-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₃-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₃-C₅, alcanoilamino C₃-C₅,
 10 alcoxicarbonilamino C₃-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por
 15 alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

20 (c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenilenos C₂-C₅ ou alquinilenos C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

25 (e) D está ausente;

(f) E é NR₆R₇, em que R₆ e R₇ são cada um independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, alcóxi C₁-C₈, alquenilóxi C₂-C₈, alquinilóxi C₂-C₈, hidróxi, carbociclila, heterociclila, arila, arilóxi, acila, heteroarila, carbociclo-alquila C₁-C₈, aril-

alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₅, heterociclil-alquila C₁-C₈, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclil-alquenila C₂-C₈, heteroaril-alquenila C₂-C₈ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é oxidado a um sulfóxido ou sulfona, cada um opcionalmente

5 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R₆ e R₇ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanóila C₁-C₅, aroíla, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅,

10 aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente

15 independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente

20 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila,

25 alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, amino carbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi,

trifluorometiltio, nitro ou amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅; ou ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅; ou alquiltio C₁-C₅ em que o

5 átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino ou trifluorometila.

Exemplos não limitantes destes compostos incluem 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1-

10 trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-

15 butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometilbutilamina; 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-trifluorometil-

20 butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-1-trifluoro-metil-butilamina; 3-benzofuran-7-il-1-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(2,3-diidro-benzofuran-7-il)-1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometilbutilamina; 3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometilbutilamina; 1-(2-

25 cloro-quinolin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butilamina; [-4(3-amino-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1, 1-dimetil-butil]-2,3-diidrobenzofuran-5-carbonitrila; 1-(6-fluoro-1H-benzoi midazol-2-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-1-trifluorometil-

butilamina; 2-[3-amino-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-butil]4-fluoro-fenol; 1-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-3-il-1-trifluorometil-butilamina; 1-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3-piridin-4-il-1-trifluorometil-butilamina; 3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-piridin-3-il-1-trifluorometil-butilamina; 1-(6-fluoro-1H-indol-2-ilmetil)-3-metil 3-piridin-3-il-1-trifluorometil-butilamina; 3-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; [3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-metil-amina; etil-[3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-amina; [3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-propilamina; [3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-isobutilamina; butil-[3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-amina; [3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-dimetilamina; N-[3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-acetamida; N-[3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-formamida; N-[3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil--trifluorometil-butil]-methanesulfonamida; 1-(2,6-dimetil-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-trifluorometil-butilamina; 3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1-trifluorometil-butilamina; 2-[2-amino-4-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-fenil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila; N-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-1-trifluorometil-butil]-hidroxilamina; e 2-(3-amino-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-quinolin-4-ilmetil-butil)-4-fluoro-fenol.

Ainda em uma outra modalidade, o dito pelo menos um DIGRA tem a fórmula I, em que A, B, D, E, R¹, R², R⁶, e R⁷ têm os significados descritos imediatamente antes, e R³ é alquila C₁-C₈, alquenila C₂-

C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-
 alquila C₁-C₈, carbóxi, alcóxicarbonila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-
 C₅, heterociclil-alquila C₁-C₈, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila
 C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-
 5 alquenila C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por
 um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é
 independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅,
 cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla,
 alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonilóxi,
 10 alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅,
 aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅,
 alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅,
 alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio,
 hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de
 15 nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por
 alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é
 opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-
 C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou
 sulfona, em que R³ não pode ser trifluorometila.

20 Exemplos não limitantes destes compostos incluem 1-(2,6-
 dicloro-piridin-4-ilmetil)-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-1,3-dimetil-butilamina;
 1 etil-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-butilamina; 1-
 ciclo-hexilmetil-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-3-
 metilbutilamina; 1-(2-cloro-quinolin-4-ilmetil)-1-ciclopentil-3-(5-fluoro-2-
 25 metoxifenil)-3-metil-butilamina; 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-
 1-ciclopentilmetil-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-butilamina; 3-(5-
 fluoro-2-metóxi-fenil)-1,3-dietil-1-quinolin-4-ilmetilbutilamina; 1-
 ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-metil-1-quinolin-4-ilmetil-
 butilamina; 3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-1,3-dimetil-1-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-

2-ilmetil)-butilamina; 1-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-3-metil-1-(1H-pirrol[2,3-c]-piridin-2-ilmetil)-butilamina; 2-[3-amino-1,1,3-trimetil-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il)-butil]-4-fluoro-fenol; 2-[2-amino-4-(5-fluoro-2-metóxi-fenil)-2,4-dimetil-pentil]-4-metil-1H-indol-6-carbonitrila.

5 Outros compostos que podem funcionar como DIGRAs e métodos para sua fabricação são descritos, por exemplo, nos pedidos de patente U.S. 2004/00299, 2004/01 62321, 2004/0224992, 2005/005971 4, 2005/02031, 2005/0234091, 2005/0282881, 2006/0014787, 2006/0116396, 2006/0189646 e 2006/0189647, todos os quais estão aqui incorporados pela
10 referência na íntegra.

 Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica oftálmica para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos. Em uma modalidade, uma condição ou distúrbio como esta tem um etiologia na inflamação. Em
15 uma outra modalidade, uma inflamação como esta é uma inflamação crônica. A composição farmacêutica oftálmica compreende pelo menos um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em um aspecto, a composição farmacêutica adicionalmente compreende um veículo farmaceuticamente aceitável.

20 A concentração de um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma composição oftálmica como esta pode ser na faixa de cerca de 0,0001 a cerca de 1.000 mg/mL (ou, alternativamente, de cerca de 0,001 a cerca de 500 mg/mL ou de cerca de 0,001 a cerca de 300 mg/mL ou de cerca de 0,001 a cerca de 250 mg/mL ou
25 de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/mL ou de cerca de 0,001 a cerca de 50 mg/mL ou de cerca de 0,01 a cerca de 300 mg/mL ou de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg/mL ou de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/mL ou de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/mL ou de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/mL).

 Em uma modalidade, uma composição da presente invenção é

em uma forma de uma suspensão ou dispersão. Em uma outra modalidade, a suspensão ou dispersão é com base em uma solução aquosa. Por exemplo, uma composição da presente invenção pode compreender solução de salina estéril. Ainda em uma outra modalidade, partículas micrométricas ou nanometerizadas de um DIGRA ou pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo podem ser revestidas com um agente tensoativo fisiologicamente aceitável (exemplos não limitantes estão descritos a seguir), então as partículas revestidas são dispersas em um meio líquido. O revestimento pode manter as partículas em uma suspensão.

Em um outro aspecto, uma composição da presente invenção pode adicionalmente compreender um agente tensoativo não iônico, tais como polissorbatos (tais como polissorbato 80 (monooleato de polioxietileno sorbitano), polissorbato 60 (monoestearato de polioxietileno sorbitano), polissorbato 20 (monolaurato de polioxietileno sorbitano), comumente conhecido por seus nomes comerciais de Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxâmeros (polímeros bloco sintéticos de óxido de etileno e óxido de propileno, tais como os comumente conhecidos por seus nomes comerciais de Pluronic® por exemplo, Pluronic® F127 ou Pluronic® F108)) ou poloxaminas (polímeros bloco sintéticos de óxido de etileno e propileno oxide anexados ao etileno diamina, tais como os comumente conhecidos por seus nomes comerciais de Tetronic®; por exemplo, Tetronic® 1508 ou Tetronic® 908, etc., outros agentes tensoativos não iônicos, tais como Brij®, Myrj®, e álcoois graxos de cadeia longa (isto é, álcool oleílico, álcool estearílico, álcool miristílico, álcool docosoexanoílico, etc.) com cadeias de carbono tendo cerca de 12 ou mais átomos de carbono (por exemplo, tais como de cerca de 12 a cerca de 24 átomos de carbono). Tais compostos são delineados em Martindale, 34^a ed., pp 1.411-1.416 (Martindale, "The Complete Drug Reference, S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, London, 2005) e em Remington, "The Science and Practice of Pharmacy," 21^a Ed., p. 291 e os

conteúdos do capítulo 22, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2006); os conteúdos destas seções estão aqui incorporados pela referência. A concentração de um agente tensoativo não iônico, quando presente, em uma composição da presente invenção pode ser na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 5 por cento em peso (ou alternativamente de cerca de 0,01 a cerca de 4 ou de cerca de 0,01 a cerca de 2 ou de cerca de 0,01 a cerca de 1, ou de cerca de 0,01 a cerca de 0,5 por cento em peso).

Além do mais, uma composição da presente invenção pode incluir aditivos, tais como tampões, diluentes, veículos, adjuvantes ou outros excipientes. Qualquer tampão farmacologicamente aceitável adequado para aplicação nos olhos pode ser usado. Outros agentes podem ser empregados na composição para uma variedade de propósitos. Por exemplo, agentes de tamponamento, conservantes, co-solventes, óleos, umectantes, emolientes, estabilizantes ou antioxidantes podem ser empregados. Conservantes solúveis em água que podem ser empregados incluem bissulfato de sódio, bissulfato de sódio, tiosulfato de sódio, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, álcool etílico, metilparabeno, álcool polivinílico, álcool benzílico e álcool feniletílico. Estes agentes podem estar presentes em quantidades individuais de cerca de 0,001 a cerca de 5% em peso (preferivelmente, cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso). Agentes de tamponamento solúveis em água adequados que podem ser empregados são carbonato de sódio, borato de sódio, fosfato de sódio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, etc., conforme aprovado por United States Food and Drug Administration ("US FDA") para a via desejada de administração. Estes agentes podem estar presentes em quantidades suficientes para manter um pH do sistema entre cerca de 2 e cerca de 11. Como tal, o agente de tamponamento pode ser tanto quanto cerca de 5em uma base de peso para peso da composição total. Eletrólitos tais como, mas sem limitações, cloreto de sódio e cloreto de potássio também podem estar incluídos na formulação.

Em um aspecto, o pH da composição é na faixa de cerca de 4 a cerca de 11. Alternativamente, o pH da composição é na faixa de cerca de 5 a cerca de 9, de cerca de 6 a cerca de 9 ou de cerca de 6,5 a cerca de 8. Em um outro aspecto, a composição compreende um tampão tendo um pH em uma das ditas faixas de pH.

Em um outro aspecto, a composição tem um pH de cerca de 7. Alternativamente, a composição tem um pH em uma faixa de cerca de 7 a cerca de 7,5.

Ainda em um outro aspecto, a composição tem um pH de cerca de 7,4.

Ainda em um outro aspecto, uma composição também pode compreender um composto que modifica a viscosidade designado para facilitar a administração da composição em um indivíduo ou para promover a biodisponibilidade no indivíduo. Ainda em um outro aspecto, o composto que modifica a viscosidade pode ser escolhido de maneira tal que a composição não seja prontamente dispersa depois de ser administrada no vítreo. Tais compostos podem melhorar a viscosidade da composição, e incluem, mas sem limitações: polióis monoméricos, tais como, glicerol, propileno glicol, etileno glicol; polióis poliméricos, tal como, polietileno glicol; vários polímeros da família de celulose, tais como hidroxipropilmetil celulose (“HPMC”), carboxilmetil celulose (“CMC”) de sódio, hidroxipropil celulose (“HPC”); polissacarídeos, tais como ácido hialurônico e seus sais, sulfato de condroitina e seus sais, dextranas, tal como, dextrana 70; proteínas solúveis em água, tais como gelatina; polímeros de vinila, tais como, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona; carbômeros, tais como carbômero 934P, carbômero 941, carbômero 940 ou carbômero 974P; e polímeros de ácido acrílico. No geral, uma viscosidade desejada pode ser na faixa de cerca de 1 a cerca de 400 centipoises (“cps”).

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma

composição para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos. Em uma modalidade, a condição ou distúrbio tem uma etiologia na inflamação. Em uma outra modalidade, tal inflamação é inflamação crônica. Ainda em um outro aspecto, a condição ou

5 distúrbio da parte posterior dos olhos é selecionada do grupo que consiste em DR, AMD, DME, uveíte posterior, e combinações dos mesmos. Ainda em um aspecto adicional, tal uveíte posterior é selecionada do grupo que consiste em um de coroidite, retinite, vasculite, neurite ótica, e combinações dos mesmos. A composição compreende; (a) pelo menos um DIGRA, uma pró-droga do

10 mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e (b) um material selecionado do grupo que consiste em (i) agentes anti-inflamatórios a não ser um DIGRA, uma pró-droga do mesmo, e um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; (ii) agentes antiangiogênicos; e (iii) combinações dos mesmos; o dito DIGRA, pró-droga do mesmo ou sal farmacologicamente aceitável do

15 mesmo, agente anti-inflamatório ou agente antiangiogênico estando presente em quantidades efetivas para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar a dita condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos. Em uma modalidade, um agente anti-inflamatório como este é selecionado do grupo que consiste em medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (“NSAIDs”), ligantes do

20 receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma (“PPAR γ ”), combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos.

Exemplos não limitantes dos NSAIDs são: derivados do ácido aminoarilacarboxílico (por exemplo, ácido enfenâmico, etofenamato, ácido flufenâmico, isonixina, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido

25 niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenâmico), derivados do ácido arilacético (por exemplo, aceclofenac, acetaminofeno, alclofenac, amfenac, amtolmetin guacil, bromfenac, bufexamac, cinmetacin, clopirac, diclofenac de sódio, etodolac, felbinac, ácido fenclozínico, fentiazac, glucametacina, ibufenac, indometacina, isofezolac, isoxepac, lonazolac, ácido metiazínico,

mofezolac, oxametacina, pirazolac, proglumetacina, sulindac, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepirac), derivados do ácido arilbutírico (por exemplo, bumadizon, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílico (por exemplo, clidanac, ceterolac, tinoridina), derivados do

5 ácido arilpropiónico (por exemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoproleno, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofênico, ximoprofeno, zaltoprofeno),

10 pirazóis (por exemplo, difenamizol, epirizol), pirazolinas (por exemplo, apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilabutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazone), derivados do ácido salicílico (por exemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato de

15 sódio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, glicol salicilato, imidazol salicilato, lisina acetilsalicilato, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de L-naftila, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenila, salicilato de fenila, salacetamida, salicilamida ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfassalazina), tiazinacarboxamidas (por exemplo,

20 ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ϵ -acetamidocapróico, ácido S-(5'-adenosil)-l-metionina, 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazac, benzilamina, abisabolol, bucolome, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, proquazona, superóxido

25 dismutase, tenidap, zileuton, seus sais fisiologicamente aceitáveis, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos.

Em um outro aspecto da presente invenção, um agente anti-inflamatório é uma molécula que se liga a PPAR. Em uma modalidade, uma molécula que se liga a PPAR como esta é uma molécula que se liga a PPAR α -

, PPS δ -ou PPAR γ . Em uma outra modalidade, uma molécula que se liga a PPAR-é um agonista PPAR α , PPAR δ ou PPAR γ . Um ligante PPAR se liga e ativa PPAR para modular a expressão de genes contendo o elemento de resposta proliferador de peroxissoma apropriado na sua região promotora.

5 Agonistas PPAR γ podem inibir a produção de TNF- α e outras citocinas inflamatórias por macrófagos humanos (C-Y. Jiang et al., Nature, Vol. 391, 82-86 (1998)) e linfócitos T (A.E. Giorgini et al., Harm. Metab. Res. Vol. 31,1-4 (1999)). Mais recentemente, o agonista natural PPAR γ 15-desoxi- Δ -12, 14-prostaglandin J2 (ou “15-desoxi- Δ -12, 14-PG J2”), mostrou
10 inibir a neovascularização e angiogênese (X. Xin et al., J. Biol. Chem. Vol. 274:9116-9121(1999)) na córnea de ratos. Spiegelman et al., na patente U.S. 6.242.196, descreve métodos para inibir a proliferação de células hiperproliferativas responsivas ao PPAR γ usando agonistas PPAR γ ; inúmeros agonistas PPAR γ sintéticos são descritos por Spiegelman et al., bem como
15 métodos para diagnosticar células hiperproliferativas responsivas a PPAR γ . Todos os documentos aqui referidos estão incorporados pela referência. PPAR γ são diferencialmente expressos em células doentes em função de normais. PPAR γ é expresso para diferentes graus nos vários tecidos dos olhos, tais como algumas camadas da retina e da córnea, do coriocalilar, trato
20 uveal, epiderme conjuntiva e músculos intraoculares (ver, por exemplo, patente U.S. 6.316.465).

Em um aspecto, um agonista PPAR γ usado em uma composição ou um método da presente invenção é um tiazolidinediona, um derivado do mesmo ou um análogo do mesmo. Exemplos não limitantes de
25 agonistas PPAR γ a base de tiazolidinediona incluem pioglitazona, troglitazona, ciglitazona, englitazona, rosiglitazona, e derivados químicos dos mesmos. Outros agonistas PPAR γ incluem Clofibrato (etil 2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropionato), ácido clofibrato (2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanóico), GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-{2-(metil-2-

piridinilamino)etil}-1-tirosina), GW 7647 ácido (2-1 { 4-12-({ (ciclo-hexilamino)carbonil} (4-ciclo-hexilbutil)amino} etil 'fenil) tio)-2-metilpropanóico) e WY 14643 ácido ({ { 4-cloro-6-{ (2,3-dimetilfenil)amino 1-2-pirimidinil} tio} acético). GW 1929, GW 7647, e WY 14643 são
 5 comercialmente disponíveis, por exemplo, da Kona Biotechnology, Inc. (Seoul, Korea). Em uma modalidade, o agonista PPAR γ é 15-desoxi- Δ -12, 14-PG J2.

Exemplos não limitantes de agonistas PPAR- α incluem os fibratos, tais como fenofibrato e gemfibrozil. Um exemplo não limitante de
 10 agonista PPAR- δ é GW501516 (disponível da Axxora LLC, San Diego, California ou EMD Biosciences, Inc., San Diego, California).

Ainda em um aspecto adicional, um agente antiangiogênico incluído em uma composição farmacêutica da presente invenção é selecionado do grupo que consiste em: (i) compostos que interagem e inibem
 15 uma atividade a jusante de VEGF extracelular; (ii) compostos que interagem com pelo menos um receptor VEGF e o tornam substancialmente indisponível para interagir com VEGF; (iii) compostos que reduzem um nível de expressão de VEGF; e (iv) combinações dos mesmos.

Em uma modalidade, compostos que interagem e inibem um
 20 atividade a jusante de VEGF extracelular compreendem um ligante de ácido nucléico que se liga a VEGF extracelular e substancialmente o impede de participar da cascata angiogênica. Exemplos não limitantes de um ligante de ácido nucléico como este são os aptâmeros VEGF descritos nas patentes U.S. 6.426.335; 6.168.778; 6.147.204; 6.051.698; e 6.011.020; que estão aqui
 25 incorporados pela referência na íntegra. Em uma modalidade, um ligante de ácido nucléico como este compreende o aptâmero antagonista VEGF conhecido por seu nome comercial “Macugen®”, sendo comercializado por OSI EyeTech Pharmaceuticals (Mellville, New York). Em uma outra modalidade, um composto que interage e inibe uma atividade a jusante de

VEGF extracelular compreende um anticorpo anti-VEGF, tal como o anticorpo monoclonal recombinante conhecido como Lucentis® (ranibizumab, desenvolvido por Genentech, South San Francisco, California).

5 Em um aspecto da presente invenção, compostos que interagem com pelo menos um receptor VEGF e o tornam substancialmente indisponíveis para interagir com VEGF compreende inibidor de VEGF tirosina quinase, que pode ser uma molécula sintética pequena ou proteína ou fragmento de proteína que se liga aos receptores VEGF transmembrana e neutraliza sua ativação, tal como tornando-os incapaz de iniciar ou participar
10 adicionalmente da expressão de VEGF ou outros fatores angiogênicos.

Exemplos não limitantes de inibidores VEGF tirosina quinase sintéticos incluem os compostos descritos nas patentes U.S. 6.958.340; 6.514.971; 6.448.077; e pedidos de patente U.S. 2005/0233921, 2005/0244475, 200510143442, e 2006/0014252; que estão aqui incorporados
15 pela referência na íntegra.

Em um outro aspecto, um nível de VEGF pode ser reduzido interferindo com a transcrição do gene VEGF ligando um inibidor do gene VEGF orgânico pequeno ao dito gene, tal como um dos compostos descritos no pedido de patente U.S. 2003/0282849, que está aqui incorporado pela
20 referência.

Outros agentes antiangiogênicos adequados que podem ser usados em uma composição da presente invenção são descritos no pedido de patente U.S. tendo No. de série 60/797.608 depositado em 7 de maio de 2006, que está aqui incorporado pela referência.

25 Ainda em um outro aspecto, um método para preparar uma composição da presente invenção compreende combinar: (i) pelo menos um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) um material selecionado do grupo que consiste em agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, agentes antiangiogênicos, e combinações

dos mesmos; e (iii) um veículo farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade, um veículo como este pode ser uma solução de salina estéril ou um tampão fisiologicamente aceitável. Em uma outra modalidade, um veículo como este compreende um meio hidrofóbico, tal como um óleo farmacêuticamente aceitável. Ainda em uma outra modalidade, um veículo como este compreende uma emulsão de um material hidrofóbico e água.

Tampões fisiologicamente aceitáveis incluem, mas sem limitações, um tampão de fosfato ou um tampão Tris-HCl (compreendendo tris(hidroximetil)amino metano e HCl). Por exemplo, um tampão Tris-HCl tendo pH de 7,4 compreende 3 g/L de tris(hidroximetil)amino metano e 0,76 g/L de HCl. Ainda em um outro aspecto, o tampão é salina de tampão de fosfato 10X ("PBS") ou solução de PBS 5X.

Observa-se que outros tampões também são adequados ou desejáveis em algumas circunstâncias, tais como tampões a base de HEPES ácido (N-(2-hidroxietil)peperazina-N'-(2-etanossulfônico)) tendo pKa de 7,5 a 25°C e pH na faixa de cerca de 6,8-8,2; BES ácido (N,N-bis {2-hidroxietil}2-aminoetanossulfônico) tendo pKa de 7,1 a 25°C e pH na faixa de cerca de 6,4-7,8; MOPS ácido (3-(N-morfolino}propanossulfônico) tendo pKa de 7,2 a 25°C e pH na faixa de cerca de 6,5-7,9; TES ácido (N-tris(hidroximetil}-metil-2-aminoetanossulfônico) tendo pKa de 7,4 a 25°C e pH na faixa de cerca de 6,8-8,2; MOBS ácido (4-{N-morfolino}butanossulfônico) tendo pKa de 7,6 a 25°C e pH na faixa de cerca de 6,9-8,3; DIPSO (3-(N,N-bis(2-hidroxietil} amino)-2-hidroxipropano)) tendo pKa de 7,52 a 25°C e pH na faixa de cerca de 7-8,2; TAPSO ácido (2-hidróxi-3 { tris(hidroximetil)metilamino}-1-propanossulfônico)) tendo pKa de 7,61 a 25°C e pH na faixa de cerca de 7-8,2; TAPS ácido (1(2-hidróxi-1, 1-bis(hidroximetil)etil)amino}-lpropanossulfônico)) tendo pKa de 8,4 a 25°C e pH na faixa de cerca de 7,7-9,1; TABS ácido (N-tris(hidroxilmetil)metil-4-aminobutanossulfônico) tendo pKa de 8,9 a 25°C e pH na faixa de cerca de

8,2-9,6; AMPSO ácido (N-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-3-amino-2-hidroxipropanossulfônico)) tendo pKa de 9,0 a 25°C e pH na faixa de cerca de 8,3-9,7; CHES ácido (2-ciclo-hexilamino)etanossulfônico) tendo pKa de 9,5 a 25°C e pH na faixa de cerca de 8,6-10,0; CAPSO ácido (3-(ciclo-hexilamino)-2-hidróxi-1-propanossulfônico) tendo pKa de 9,6 a 25°C e pH na faixa de cerca de 8,9-10,3; ou CAPS ácido (3-(ciclo-hexilamino)-1-propanossulfônico) tendo pKa de 10,4 a 25°C e pH na faixa de cerca de 9,7-11,1.

Em certas modalidades, uma composição da presente invenção é formulada em um tampão tendo um pH ligeiramente ácido, tal como de cerca de 6 a cerca de 6,8. Em tais modalidades, a capacidade tampão da composição desejavelmente permite que a composição chegue rapidamente a um pH fisiológico depois de ser administrada no paciente.

EXEMPLO 1

Duas misturas I e II são preparadas separadamente misturando os ingredientes listados na tabela 1. Cinco partes (em peso) da mistura I são misturadas com vinte partes (em peso) da mistura II por 15 minutos ou mais. O pH da mistura combinada é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

Tabela 1

Ingrediente	Quantidade
Mistura I	
Macugen®	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Água purificada	99,55 g
Mistura II	
Propileno glicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Composto de fórmula IV	50 mg

EXEMPLO 2:

Duas misturas I e II são preparadas separadamente misturando os ingredientes listados na tabela 2. Cinco partes (em peso) da mistura I são misturadas com vinte partes (em peso) da mistura II por 15 minutos ou mais.

O pH da mistura combinada é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

Tabela 2

Ingrediente	Quantidade
Mistura I	
Macugen®	0,2 g
4-(2-fenil-H-imidazol-1-il)-N-piridin-4-ilpirimidin-2-amina (um inibidor de tirosina quinase)	0,3g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Água purificada	99,25 g
Mistura II	
Propileno glicol	5 g
EDTA	0,1 mg
Composto da fórmula IV	50 g

EXEMPLO 3:

5 Duas misturas I e II são preparadas separadamente misturando os ingredientes listados na tabela 3. Cinco partes (em peso) da mistura I são misturadas com vinte partes (em peso) da mistura II por 15 minutos ou mais. O pH da mistura combinada é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

10 **Tabela 3**

Ingrediente	Quantidade
Mistura I	
Lucentis®	0,2 g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Água purificada	99,55 g
Mistura II	
Propileno glicol	3 g
Triacetina	7 g
Composto de fórmula II	50 g
EDTA	0,1 mg

EXEMPLO 4:

Duas misturas t e II são preparadas separadamente misturando os ingredientes listados na tabela 4. Cinco partes (em peso) da mistura I são misturadas com vinte partes (em peso) da mistura II por 15 minutos ou mais.

15 O pH da mistura combinada é ajustado para 6,2-6.4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

Tabela 4

Ingrediente	Quantidade
Mistura I	
Lucentis®	0,3g
N-isoxazol-3-il-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina	0,3g
Carbopol 934P NF	0,25 g
Óleo de oliva	99,15
Mistura II	
	g
Propileno glicol	7 g
Glicerina	3 g
Composto da fórmula III	50
	g
Ciclosporina A	5 g
HAP (30%)	0,5 mg
Alexidine 2HCl	1-2 ppm

Nota: “HAP” denota fosfonatos de hidroxiálquila, tais como os conhecidos com o nome comercial bequest®.

EXEMPLO 5:

- 5 Os ingredientes listados na tabela 5 são misturados juntos por pelo menos 15 minutos. O pH da mistura é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

Tabela 4

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Povidona	1,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propileno glicol	3
Composto da fórmula IV	0,5
Lucentis®	0,1
Tiloxapol	0,25
BAK	10-100 ppm
Água purificada	q.s, para 100

“BAK” denota cloreto de benzalcônio.

10 EXEMPLO 6:

Os ingredientes listados na tabela 6 são misturados juntos por pelo menos 15 minutos. O pH da mistura é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

Tabela 6

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Povidona	1,5
HA P (30%)	0,05
Glicerina	3
Propileno glicol	3
VEGF ribozima	0,1
Tiloxapol	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Água purificada	q.s, para 100

EXEMPLO 7:

Os ingredientes listados na tabela 7 são misturados juntos por pelo menos 15 minutos. O pH da mistura é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

Tabela 7

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propileno glicol	3
Composto da fórmula IV	0,75
Lucentis0	0,1
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina(um inibidor de tirosina cinase)	0,3
Tiloxapol (um tensoativo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Óleo de girassol	q.s, para 100

EXEMPLO 8:

Os ingredientes listados na tabela 8 são misturados juntos por pelo menos 15 minutos. O pH da mistura é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

Tabela 8

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propileno glicol	3
Composto da fórmula IV	0,75
dsRNA tendo sequência correspondente ao RNAm VEGF de fita simples	0,2
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (um inibidor de tirosina cinase)	0,3
Tiloxapol (um tensoativo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Água purificada	q.s, para 100

EXEMPLO 9:

Os ingredientes listados na tabela 9 são misturados juntos por pelo menos 15 minutos. O pH da mistura é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

5 Tabela 9

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
CMC (MV)	0,5
HAP(30%)	0,05
Glicerina	3
Propileno glicol	3
Composto da fórmula IV	0,75
Lucentis®	0,2
DsRNA tendo sequência que corresponde ao RNAm de VEGF de fita simples	0,2
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (um inibidor de tirosina quinase)	0,3
Tiloxapol (um tensoativo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Amido de milho	q,s, para 100

EXEMPLO 10:

Os ingredientes listados na tabela 10 são misturadas juntos por pelo menos 15 minutos. O pH da mistura é ajustado para 6,2-6,4 usando NaOH 1 N para produzir uma composição da presente invenção.

10 Tabela 10

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
CMC (MV)	0,5
HAP (30%)	0,05
Glicerina	3
Propileno glicol	3
Composto da fórmula IV	0,75
Macugena	0,2
anticorpo contra polipeptídeo	0,3
N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-(2-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina (um inibidor de tirosina cinase)	0,3
Tiloxapol (um agente tensoativo)	0,25
Alexidina 2HCl	1-2 ppm
Água purificada	q,s, para 100

Em um outro aspecto, um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um agente anti-inflamatório são incorporados em uma formulação para administração tópica,

administração sistêmica, injeção periocular ou injeção intravítrea. Uma formulação intravítrea injetável pode desejavelmente compreender um veículo que fornece uma liberação prolongada dos ingredientes ativos, tal como por um período maior que cerca de 1 semana (ou maior que cerca de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses). Em certas modalidades, a formulação de liberação prolongada desejavelmente compreende um veículo que é insolúvel ou somente ligeiramente solúvel no vítreo. Um veículo como este pode ser um líquido a base de óleo, emulsão, gel ou semi-sólido. Exemplos não limitantes de líquidos a base de óleo incluem óleo de rícino, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de coco, óleo de sésamo, óleo de algodão, amido de milho, óleo de girassol, óleo de fígado de peixe, óleo de araquis e parafina líquida.

Em uma modalidade, um composto ou composição da presente invenção pode ser injetado intravitrealmente, por exemplo, através dos pares planos do corpo ciliar, para tratar ou prevenir glaucoma ou progressão do mesmo usando uma agulha de calibre fino, tal como calibre 25-30. Tipicamente, uma quantidade de cerca de 25 μ L a cerca de 100 μ L de uma composição compreendendo um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrada em um paciente. Uma concentração de tal DIGRA, pró-droga do mesmo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é selecionada das faixas descritas anteriormente.

Em um outro aspecto, um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é incorporado em um dispositivo oftálmico que compreende um material biodegradável, e o dispositivo é implantado em um indivíduo para fornecer um tratamento a longo prazo (por exemplo, mais que cerca de 1 semana ou mais que cerca de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses) da condição inflamatória crônica. Um dispositivo como este pode ser implantado por um versado na tecnologia no tecido ocular ou periocular do indivíduo.

Ainda em um outro aspecto, um método para tratar, reduzir,

melhorar ou aliviar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos, que tem uma etiologia na inflamação, compreende: (a) fornecer uma composição compreendendo um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) administrar a um indivíduo uma
5 quantidade da composição em uma frequência suficiente para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar a condição ou distúrbio no indivíduo.

Em uma modalidade, a DIGRA é selecionado entre as descritas anteriormente.

Em uma outra modalidade, tal inflamação é uma inflamação
10 crônica.

Ainda em uma outra modalidade, condição ou distúrbio como este é selecionada do grupo que consiste em DR, AMD, DME, uveíte posterior, e combinações dos mesmos.

Em uma outra modalidade, a composição adicionalmente
15 compreende: (i) um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, uma pró-droga do mesmo, e um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (ii) um agente antiangiogênico; ou (iii) uma combinação dos mesmos. Um agente anti-inflamatório ou agente antiangiogênico como este é selecionado entre os descritos anteriormente. A concentração de o DIGRA, uma pró-droga do
20 mesmo, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o agente anti-inflamatório ou agente antiangiogênico é selecionado entre as faixas descritas anteriormente.

Em um outro aspecto, um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com ou sem um agente
25 anti-inflamatório adicional e/ou um agente antiangiogênico, é incorporado em uma formulação para administração tópica, administração sistêmica, injeção periocular ou injeção intravítrea. Uma formulação intravítrea injetável pode desejavelmente compreender um veículo que fornece uma liberação prolongada dos ingredientes ativos, tal como por um período maior que cerca

de 1 semana (ou maior que cerca de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses).

Ainda em um outro aspecto, um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é incorporado em um dispositivo oftálmico que compreende um material biodegradável, e o dispositivo é implantado em um indivíduo para fornecer um tratamento a longo prazo (por exemplo, maior que cerca de 1 semana ou mais que cerca de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses) de uma doença da parte posterior dos olhos. Um dispositivo como este pode ser implantado por um versado na tecnologia na parte posterior dos olhos do paciente para a liberação prolongada do ingrediente ou ingredientes ativo. Um sistema ou dispositivo de implante típico adequado para uso em um método da presente invenção compreende uma matriz biodegradável com o ingrediente ou ingredientes ativo impregnado ou disperso nela. Exemplos não limitantes de sistemas ou dispositivos de implantes oftálmicos para a liberação prolongada de um ingrediente ativo são descritos nas patentes U.S. 5.378.475; 5.773.019; 5.902.598; 6.001.386; 6.051.576; e 6.726.918; que estão aqui incorporados pela referência.

Ainda em um outro aspecto, uma composição da presente invenção é administrada uma vez por semana, uma vez por mês, uma vez por ano, duas vezes por ano, quatro vezes ao ano ou em uma frequência adequada que é determinada apropriada para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar a condição ou distúrbio.

Ainda em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos que tem uma etiologia na inflamação (em particular, inflamação crônica). O método compreende: (a) administrar uma quantidade de uma composição compreendendo um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um indivíduo em uma primeira frequência suficiente para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar

a condição ou distúrbio no indivíduo; e (b) realizar um procedimento selecionado do grupo que consiste em fotocoagulação, terapia fotodinâmica, e uma combinação dos mesmos no indivíduo em uma segunda frequência suficiente para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar a condição ou distúrbio no indivíduo. Em uma modalidade, a composição adicionalmente compreende um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, um agente antiangiogênico ou uma combinação dos mesmos. Exemplos não limitantes dos mesmos materiais são descritos aqui anteriormente.

Em uma modalidade, a primeira frequência e a segunda frequência são as mesmas. Em uma outra modalidade, a primeira frequência e a segunda frequência são diferentes. Ainda em uma outra modalidade, o dito administrar e o dito realizar são realizados sequencialmente. Ainda em uma outra modalidade, o dito realizar é realizado antes do dito administrar. Em uma modalidade adicional, o dito realizar é realizado depois da administração. A primeira frequência e a segunda frequência pode ser, por exemplo, uma vez por semana, uma vez por mês, uma vez ao ano, duas vezes ao ano, quatro vezes ao ano ou outras frequências, a dita primeira frequência e segunda frequência sendo escolhidas da forma suposta apropriada para a condição e tratamento objetivos.

Na terapia de fotocoagulação, luz de alta energia de um laser é direcionada à vasculatura defeituosa para coagular o fluido nos novos vasos defeituosos ou em torno dos mesmos, dependendo da transferência de energia térmica gerada pelo laser ao tecido patológico. Sistemas de fotocoagulação são atualmente disponíveis.

Na terapia fotodinâmica (“PDT”), um fotosensibilizador (medicamento ativado pela luz) é administrado no paciente, tipicamente por meio da via intravenosa depois da aplicação de luz de comprimento de onda apropriado direcionada ao tecido patológico, tal como a vasculatura deficiente. As fontes de luz mais comumente usadas são lasers não térmicos

ou diodos que emitem luz (“LEDs”). Depois da exposição à luz em um comprimento de onda absorvido pelo fotosensibilizador, uma cascata de transferência de energia é iniciada, culminando na formação de oxigênio reativo, que gera radicais livres. Estes radicais livres, por sua vez, rompem estruturas e funções celulares, levando à morte de células endoteliais e, assim, prevenindo neovascularização adicional. Exemplos não limitantes de fotosensibilizadores e métodos para PDT incluem os descritos nas patentes U.S. 7.015.240 e 7.060.695; que estão aqui incorporadas pela referência.

COMPARAÇÃO DE GLICOCORTICÓIDES E DIGRAS

Uma das ações indesejáveis mais frequentes de uma terapia com glicocorticoide é diabetes de esteróide. O motivo para esta condição indesejável é a estimulação de gliconeogênese no fígado pela indução da transcrição de enzimas hepáticas envolvidas na gliconeogênese e metabolismo de aminoácidos livres que são produzidos da degradação de proteínas (ação catabólica de glicocorticóides). Uma enzima chave do metabolismo catabólico no fígado é a tirosina aminotransferase (“TAT”). A atividade desta enzima pode ser determinada fotometricamente de culturas celulares de células de hepatoma de rato tratadas. Assim, a gliconeogênese por um glicocorticoide pode ser comparada à de um DIGRA medindo a atividade desta enzima. Por exemplo, em um procedimento, as células são tratadas por 24 horas com a substância de teste (um DIGRA ou glicocorticoide), e então a atividade TAT é medida. As atividades TAT para o DIGRA e glicocorticoide selecionados são então comparadas. Outras enzimas hepáticas podem ser usadas no lugar de TAT, tais como fosfoenolpiruvato carboxiquinase, glicose-6-fosfatase ou frutose-2,6-bifosfatase. Alternativamente, os níveis de glicose sanguínea em um modelo animal podem ser medidos diretamente e comparados para indivíduos individuais que são tratados com um glicocorticoide para uma condição selecionada e os que são tratados com um DIGRA para a mesma condição.

Um outro resultado indesejável da terapia com glicocorticóide é catarata induzida por GC. O potencial cataratogênico de um composto ou composição pode ser determinado quantificando o efeito do composto ou composição no fluxo de íons potássio através da membrana das células do cristalino (tais como células epiteliais do cristalino de mamífero) in vitro. Um fluxo de íons como este pode ser determinado, por exemplo, por técnicas eletrofisiológicas ou técnicas de imageamento de fluxo iônico (tal como com o uso de corantes fluorescentes). Um método in-vitro exemplar para determinar o potencial cataratogênico de um composto ou composição é descrito no pedido de patente U.S. 2102/9512, que está aqui incorporado pela referência.

Ainda um outro resultado indesejável da terapia de glicocorticóide é hipertensão. A pressão sanguínea de indivíduos adaptados similarmente tratados com glicocorticóide e DIGRA para uma condição inflamatória pode ser medida diretamente e comparada.

Ainda um outro resultado indesejável de terapia de glicocorticóide é maior IOP. IOP de indivíduos adaptados similarmente tratados com glicocorticóide e DIGRA para uma condição inflamatória pode ser medido diretamente e comparado.

TESTE: Comparação do DIGRA tendo a fórmula IV com dois corticosteróides e um NSAID no tratamento de inflamação

1. INTRODUÇÃO

Processos inflamatórios são de origem multidimensional e são caracterizados por eventos celular e molecular complexos que envolvem inúmeros componentes todos os quais não foram identificados. Prostaglandinas estão entre esters mediadores e exercem um papel importante em certas formas da inflamação ocular. Paracentese da câmara anterior no olho de coelho induz reação inflamatória em virtude do rompimento da barreira aquosa do sangue (“BAB”), que é mediada, pelo menos em parte,

pela prostaglandina E2 [Referências 1-3 atópica formulation), lot seguir]. Administração intraocular ou tópica de PGE2 rompe o BAB. [Referência 4, a seguir]. O^{formulation}), lot 078061, esquema de tratamento adotado neste estudo foi

- 5 similar ao esquema de tratamento com NSAIDs^{formulation}), lot E45324, clínico (Ocufen) usado por cirurgiões para pacientes antes da cirurgia de catarata. Investigou-se um agonista do receptor de glicocorticóide dissociado (“BOL-303242-X”, composto tendo a fórmula IV anterior) em diferentes doses em modelo de paracentese de coelho avaliando níveis de biomarcadores
- 10 aquosos e atividade MPO do corpo ciliar da íris em comparação com veículo, dexametasona, loteprednol e flurbiprofeno.

2. MÉTODOS

2.1 Medicamentos e Materiais

2.1.1. Artigos de Teste

- 15 BOL-303242-X (0,1%, 0,5% e 1% de formulações tópicas), lote 2676-MLC-107, Bauch & Lomb Incorporated (“B&L”) Rochester, USA.

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

Visumetazona (0,1% de Dexametasona T253, Visufarma, Rome, Italy.

- 20 Lotemax® (0,5% de Loteprednol tópico B&L IOM, Macherio, Italy.

Ocufen® (0,03% de Flurbiprofeno tópico Allergan, Westport, Ireland.

2.2 Animais

Espécies: coelho

Raça: New Zealand

- 25 Fonte: Morini (Reggio Emilia, Italy)

Sexo: Macho

Idade no início do experimento: 10 semanas

Faixa de peso no início do experimento: 2,0-2,4 Kg

Número total de animais: 28

Identificação: ouvido identificado com um código alfanumérico (isto é A1 significa artigo de teste A e animal 1).

Justificativa: O coelho é uma espécie não roedora padrão usada nos estudos farmacodinâmicos. O número de animais usados neste estudo é, no julgamento dos investigadores envolvidos, o número mínimo necessário para realizar adequadamente este tipo de estudo e é consistente com a linha regulatória de todo o mundo.

Aclimação/Quarentena: Depois da chegada, um membro da equipe de veterinários avaliou os animais quanto a sua saúde geral. Sete dias transcorreram entre a chegada do animal e o início do experimento de maneira a aclimatar os animais ao ambiente do laboratório e para observá-los quanto ao desenvolvimento de doença infecciosa.

Pecuária animal: Todos os animais foram alojados em uma quarto limpo e desinfetado, com uma temperatura constante ($22 \pm 1^{\circ}\text{C}$), umidade (relativa, 30%) e em um ciclo luz-escuro constante (luz acesa entre 8:00 e 20:00). Alimento comercial e água de torneira foram disponíveis ad libitum. Seus pesos corporais foram medidos logo antes do experimento (Tabela T-1). Todos os animais tinham um peso corporal dentro da parte central da curva de distribuição do peso corporal (10%). Quatro coelhos foram substituídos por animais de idade e peso similar do mesmo vendedor em virtude de três deles mostrarem sinais de inflamação ocular e um morreu na chegada.

Condições de bem-estar dos animais: Todos os experimentos foram realizados de acordo com alinha do ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) no uso de animais em pesquisa. Não existe nenhum sistema de teste alternativo que seja adequadamente validado para permitir substituição do uso de animais vivos neste estudo. Todos os esforços foram feitos para obter a quantidade máxima de informação, reduzindo ao mesmo tempo a um mínimo o número de animais necessários para este

estudo. Até o que se sabe, este estudo não é desnecessário ou duplicativo. O protocolo do estudo foi revisado e aprovado por Institutional Animal Care and Use Committee (IA.CUC) da University of Catania e segue os padrões aceitáveis de saúde e bem-estar do animal.

5 2.3 Preparações experimentais

2.3.1 Projeto e aleatorização do estudo

Vinte oito coelhos foram aleatoriamente alocados em 7 grupos (4 animais/cada) da forma mostrada na tabela a seguir.

Tabela 8

Grupo	No. de coelhos	Tratamento	Observações e medições	Terminação e ensaios
I	4	CTR	50 µl de gotas a 180, 120,, 90, e 30 min antes da primeira paracentese, e em minutos antes da	Finalização imediatamente depois da segunda paracentese
II	4	1% de BOL	15, 30, 90 min após a primeira paracentese	Humor aquoso coletado para a segunda medição de proteína, leucócitos e LTB4.
III	4	0,5% de BOL		
IV	4	0,1% de BOL		
V	4	0,5% de LE		
VI	4	0,1% de Dex		
VII	4	0,03% de F		

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

Cada artigo de teste foi aleatoriamente destinada uma letra de A a G

15 A = veículo (10% de PEG3350/ 1% de Tween 80/PB pH 7,00)
 B = Ocufen (Fluorobiprofeno 0,03%)
 C = Visumetazona (Desmetasona 0,1%)
 D = Lotemax (etabonato de loetprednol 0,5%)
 E = BOL-303242-X 0,1% (1 mg/g)
 F = BOL-303242-X 0.5% (5 mg/g)
 20 G = BOL-303242-X 1% (10 mg/g)

2.3.2 Preparação do reagente para o ensaio MPO

2.3.2.1 Tampão de fosfato (50 mM; pH=6)

3,9 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foram dissolvidos em um frasco volumétrico para 500 mL com água. O pH foi ajustado para pH=6 com NaOH 3 N.

5 2.3.2.2 Brometo de hexa-decil-trimetil-amônio (0,5%)

0,5 g de brometo de hexa-decil-trimetil-amônio foi dissolvido em 100 mL de tampão de fosfato.

2.3.2.3 Solução de *o*-dianisidina 2HCl (0,0167%)/ H_2O_2 (0,000 5%)

10 A solução foi recém-preparada. Dez microlitros de H_2O_2 (30% em peso) foram diluídos para 1 mL com água (solução A). 7,5 mg de *o*-dianisidina 2HCl foram dissolvidos em 45 mL de tampão de fosfato e 75 μL de solução A foram adicionados.

2.4 Protocolos experimentais

2.4.1 Tratamento dos animais e coleta de amostra

15 Cada coelho foi colocado em um dispositivo de restrição e identificado com o código alfanumérico. As formulações foram instiladas (50 μL) no saco conjuntival de ambos os olhos 180, 120, 90 e 30 min antes da primeira paracentese; então 15, 30, 90 min depois da primeira paracentese. Para realizar a primeira paracentese os animais foram anestesiados por injeção
20 intravenosa de 5mg/kg de Zoletil® (Virrbac; 2,5mg/kg de tiletamina HCl e 2,5mg/kg de zolazepam HCl) e uma gota de anestésico local (Novesina®, Novartis) foi administrada ao olho. A Paracentese da câmara anterior foi realizada com uma agulha 26 G anexada a uma seringa de tuberculina; a agulha foi introduzida na câmara anterior por meio da córnea, tomando
25 cuidado para não danificar os tecidos. Duas horas depois da primeira paracentese, os animais foram sacrificados com 0,4 mL de Tanax® (Intervet International B.V.) e a segunda paracentese foi realizada. Cerca de 100 de humor aquoso foram removidos da segunda paracentese. Humor aquoso foi imediatamente dividido em quatro alíquotas e armazenado a -80°C até a

análise. Então ambos os olhos foram enucleados e o corpo ciliar da íris foi cuidadosamente excisado, colocado em tubos de polipropileno, e armazenados a -80°C até a análise.

2.4.2 Medição do diâmetro da pupila

5 O diâmetro da pupila de ambos os olhos foi medido com um paquímetro Castroviejo 180 min e 5 min antes da primeira paracentese e 5 min antes da segunda paracentese.

2.4.3 Avaliação clínica

10 A avaliação clínica de ambos os olhos foi realizada por uma lâmpada de fenda (4179-T; Sbisa, Italy) a 180 min e 5 min antes da primeira paracentese e 5 min andas da segunda paracentese. A pontuação clínica foi designada de acordo com o seguinte esquema:

0 = normal

1 = dilatação discreta dos vasos da íris e conjuntiva

15 2 = dilatação moderada dos vasos da íris e conjuntiva

3 = hiperemia iridal intensa com brilho na câmara anterior

4 = hiperemia iridal intensa com brilho na câmara anterior e presença de exsudatos fibrinosos.

2.4.4 Medição de prostaglandina E2 (PGE2)

20 Para a determinação quantitativa de PGE2 no humor aquoso usou-se o estojo de imunoensaio de PGE2 (R&D Systems; Cat.No. KGE004; Lot.No. 240010). Onze microlitros ou 16 µL de humor aquoso foram diluídos para 110 µL ou 160 µL com a solução diluente calibradora fornecida com o estojo. Cem microlitros de amostras e de padrões foram carregados em uma
25 placa de 96 poços e registrado em um esboço de placa. Amostras foram tratadas seguindo o procedimento de ensaio descrito no estojo. Um leitor de microplaca (GDV, Italy; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 450 nm (correção do comprimento de onda a 540 nm) foi usado para fazer a calibração e analisar as amostras.

2.4.5 Memdição de proteína

Para a determinação da concentração de proteína no humor aquoso usou-se o estojo de quantificação de proteína (Fluka; Cat.No. 77371; Lot.No. 1303129). Cinco microlitros de humor aquoso foram diluídos parao
 5 100 μ L com água. Vinte microlitros de amostras e de padrões foram carregados em uma placa de 96 poços e registrado em um esboços de placa. Amostras foram tratadas seguindo o procedimento do ensaio descrito no estojo. Um leitor de microplaca (GDV, Italy; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 670 nm foi usado para fazer a calibração a analisar as amostras.

10 2.4.6 Medição de leucócitos (PMN)

Para a determinação do número de leucócitos usou-se um hemocitômetro (Improved Neubauer Chamber; Brighth-lina, Hausser Scientific) e um microscópio Polivar 2 (Reichert-Jung).

2.4.7 Medição de leucotrieno B4 (LTB4)

15 Para a determinação quantitativa da concentração de LTB4 no humor aquoso usou-se o estojo de imunoensaio LTB4 (R&D Systems; Cat.No. KGE006; Lot.No. 243623). 11 μ L de humor aquoso foram diluídos para 110 μ L com a solução diluente calibradora fornecida com o estojo. 100 μ
 20 L de amostras e de padrão foram carregados em uma placa de 96 poços e registrado em um esboço de placa. Amostras foram tratadas seguindo o procedimento de ensaio descrito no estojo. Um leitor de microplaca (GDV, Italy; modelo DV 990 B/V6) ajustado a 450 nm (correção de comprimento de onda a 540 nm) foi usado para fazer a calibração e analisar as amostras.

2.4.8 Medição de mieloperoxidase (MPO)

25 A atividade de MPO foi medida da forma previamente descrita por Williams et al. [5] Os corpos ciliares da íris foram cuidadosamente secos, pesados e imergidos em 1 mL de solução de brometo de hexadecil-trimetil-amônio. Então, as amostras foram sonicadas por 10 segundos em gelo por um homogeneizador de ultras-som (HD 2070, Bandelin electronic), congeladas-

descongeladas três vezes, sonicadas por 10 segundos e centrifugadas a 14.000 g por 10 minutos para remover fragmentos celulares. Uma alíquota do sobrenadante (40-200 µL) foi diluída para 3 mL com a solução *o*-dianisidina 2HCl / H₂O₂. A mudança na absorbância a 460 nm foi continuamente monitorada por 5 minutos por um espectrofotômetro (UV/vis Spectrometer Lambda EZ 201; Perkin Elmer). A inclinação da linha (Δ/min) foi determinada para cada amostra e usada para calcular o número de unidades de MPO no tecido como se segue:

$$unidades\ de\ MPO / g = \frac{(\Delta / min) \cdot 10^6}{\epsilon \cdot \mu L \cdot mg}$$

10 onde $\epsilon = 11,3 \text{ mM}^{-1}$

Valores foram expressos como unidades de MPO/g de tecido.

2.5 Análise dos dados

Diâmetro da pupila, PGE2, proteína, PMN, e MPO foram expressos como média ± SEM. Análise estatística foi realizada usando ANOVA de uma direção seguido por um teste post-hoc de Newman-Keuls. A pontuação clínica foi expressa como % dos olhos e a análise estatística foi realizada usando Kruskal-Wallis seguido por um teste post hoc de Dunn. P<0,05 foi considerado estatisticamente significativo em ambos os casos. Prism 4 software (GraphPad Software, Inc.) foi usado para análise e gráficos.

20 3. RESULTADOS

3.1 Medição do diâmetro da pupila

Os dados da fileira estão apresentados nas tabelas T-2 e T-3. Nenhuma significância estatística foi encontrada entre o CRT e todos os tratamentos.

25 3.2 Avaliação clínica

Os dados das fileiras estão apresentados nas tabelas T-4 e T-5. Somente o grupo LE 0,5% mostrou uma diferença significativa em função de CTR (p<0,05).

3.3 Medição de prostaglandina E2 (PGE2)

Os dados das fileiras estão apresentados nas tabelas T-6 e T-7. Os tratamentos 0,03% de F, 0,5% de LE, 0,1% de BOL, e 0,5% de BOL foram estatisticamente significativos em função de CTR ($p < 0,05$).

3.4 Medição de proteína

5 Os dados das fileiras estão apresentados nas tabelas T-8 e T-9. Observou-se uma significância estatística para os tratamentos 0,03% de F e 1% de BOL vs CTR com $p < 0,001$, e 0,5% de BOL vs CTR com $p < 0,05$.

3.5 Medição de leucócitos (PMN)

10 Os dados das fileiras estão apresentados nas tabelas T-10 e T-11. Todos os tratamentos foram estatisticamente significativos vs CTR ($p < 0,001$).

3.6 Medição de leucotrieno B4 (LTB4)

Todas as amostras estavam abaixo do limite de quantificação (cerca de 0,2 ng/mL) do ensaio.

15 3.7 Medição de mieloperoxidase (MPO)

Os dados das fileiras estão apresentados nas tabelas T-12 e T-13. Observou-se uma significância estatística para todos os tratamentos vs CTR com $p < 0,001$ para 0,03% de F, e $p < 0,001$ para 0,1% de Dex, 0,5% de J.F, 0,1% de BOL, 0,5% de BOL e 1% de BOL.

20 4. DISCUSSÃO

As conclusões preliminares dos dados gerados são:

- BOL-303242-X é ativo neste modelo.
- não houve uma grande diferença entre estas concentrações de BOL-303242-X e NSAID e controles positivos de esteróide.

25 Não houve uma dose-resposta profunda para BOL-303242-X, talvez em virtude de se estar tanto em uma eficácia máxima quanto em uma exposição de medicamento máxima nestas doses. Entretanto, os resultados mostram que BOL-303242-X é um medicamento anti-inflamatório tão efetivo quanto alguns esteróides ou NSAID comumente aceitos da tecnologia

anterior. Alguns outros dados muito preliminares (não mostrados) sugerem que BOL-303242-X não tem alguns dos efeitos colaterais de corticosteróides.

5. REFERENCIAS

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

Tabela T-1: Peso corporal do coelho medido logo antes do experimento

ID do Coelho	Sexo	Peso corporal (g)
A1	M	2090
A2	M	2140
A3	M	2100
A4	M	2320
B1	M	2270
B2	M	2190
B3	M	2340
B4	M	2300
C1	M	2160
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
FI	M	2190

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

Tabela T-2: Dados brutos de diâmetro da pupila a-180 min (basal), -5 min (5 min antes da primeira paracentese) e a +115 min (5 min antes da segunda paracentese), e calculada diferença entre o valor a +115 min e o valor a-180 min.

Tratamento	ID do Coelho	Olho	Diâmetro (mm)			
			T1:-180 min	T2:-5 min	T3: +115 min	A(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

Tabela T-3: Diferença entre o valor de diâmetro da pupila a T3=+ 115 min (5 min antes da segunda paracentese) e o valor a T1=-180 min (basal) (Média ± SEM).

Tratamento	ID de grupo de coelho	Média (mm) A(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

Tabela T-4: Dados brutos da pontuação clínica a-180 min (basal), -5 min (5 min antes da primeira paracentese) e a +115 min (5 min antes da segunda paracentese).

Tratamento	ID do Coelho	Olho	Pontuação clínica		
			-180 min	-5 min	+115 min
CTR	A1	DX	0	1	3
		SX	0	1	3
	A2	DX	0	0	2
		SX	0	0	2
	A3	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
	A4	DX	0	0	3
		SX	0	0	3
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

1

4

Tratamento	Id do Grupo de Coelhos	N (olhos)	Classificação (%)				
			0	1	2	3	4
-180 min							
CTRA		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% I F ₁	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	--	--

Tabela T-6: Dados brutos de níveis de PGE₂ em amostras de humor aquoso coletadas na segunda paracentese

Tratamento	Amostra	PGE ₂ (ng/ml)
CTR	2-AI-DX	3,81
	2-A1-SX	2,91
	2-A2-DX	4,77
	2-A2-SX	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-C 1-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% 1F	2-D1-DX	2N/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

0,5% BOL	2-E3-SX	1,03
	2-E4-DX	N/D
	2-E4-SX	N/D
	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= não disponível

²N/D = não detectável, abaixo do limite de quantificação

Tabela T-7: Níveis de PGE2 em amostras de humor aquoso coletados na segunda paracentese (Média $\pm$ SEM).

Tratamento	Grupo de amostra	Média (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

5 **Tabela T-8:** Dados brutos de níveis de proteína em amostras de humor aquoso coletadas na segunda paracentese

Tratamento	Amostra	Proteína (mg/ml)
CTR	2-A1-DX	50,24
	2-A1-SX	53,51
	2-A2-DX	28,73
	2-A2-SX	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

Tabela T-9: Níveis de proteína em amostras de humor aquoso coletadas na segunda paracentese (Média $\pm$ SEM)

Tratamento	Grupo de amostra	Média (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

Tabela T-10: Dados brutos de números PMN em amostras de humor aquoso coletadas na segunda paracentese

Tratamento	Amostra	PMN (número/ μ l)
CTR	2-A1-DX	90
	2-A1-SX	80
	2-A2-DX	70
	2-A2-SX	1N/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-C 1-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-D 1-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

Tabela T-11: Números PMN em amostras de humor aquoso coletadas na segunda paracentese (Média $\pm$ SEM).

Tratamento	Grupo de amostra	Média (número/ 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

Tabela T-12: Dados brutos de atividade MPO em amostras de corpo ciliar da íris coletadas na segunda paracentese.

Tratamento	Amostra	Peso corporal da Iris-ciliar(mg)	¹ Volume (μ l)	² Δ /min	MPO Unid/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

0,03% F	A4-SX	38,8	40	0,019	1,08
	B 1-DX	39,5	100	0,049	1,10
	B 1-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
0,1% Dex	B4-SX	42,6	100	0,061	1,27
	C 1-DX	36,4	100	0,029	0,71
	CI-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
0,5% LE	C4-SX	36,1	100	0,021	0,51
	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	3N/A	N/A	N/A
0,1% BOL	D4-SX	32,9	N/A	N/A	N/A
	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
0,5% BOL	E4-SX	42,3	100	0,031	0,65
	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
1% BOL	F4-SX	39,5	100	0,026	0,58
	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

¹volume = alíquota (μL) do sobrenadante diluída para 3 mL para a análise.

² Δ/min = média da inclinação da linha registrada a cada 15 segundos por 5 minutos

³N/A = não disponível

5 **Tabela T-13:** Atividade MPO nas amostras de corpo ciliar da íris coletadas depois da segunda paracentese

Tratamento	Grupo de Amostra	Média MPO Unid/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

Embora modalidades específicas da presente invenção tenham sido descritas anteriormente, versados na tecnologia perceberão que muitos equivalentes, modificações, substituições e variações podem ser feitas nela sem fugir do espírito e escopo da invenção, da forma definida nas reivindicações em anexo.

10

REIVINDICAÇÕES

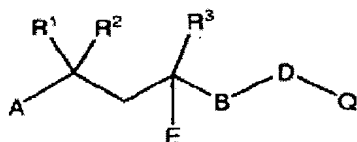
1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende: (a) um agonista do receptor de glicocorticóide dissociado (“DIGRA”), uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) um material selecionado do grupo que consiste em: (i) agentes anti-inflamatórios a não ser o dito DIGRA, pró-drogas dos mesmos, e sal farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; (ii) agentes antiangiogênicos; e (iii) combinações dos mesmos.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que adicionalmente compreende um veículo fisiologicamente aceitável.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que (a) o DIGRA, as pró-drogas dos mesmos ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; e (b) os agentes anti-inflamatórios ou os agente antiangiogênicos estão presentes na composição em quantidades suficientes para ser efetivo para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar um condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos, que tem uma etiologia na inflamação.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a condição ou distúrbio é selecionada do grupo que consiste em retinopatia diabética (“DR”), degeneração macular relacionada à idade (“AMD”), edema macular diabético (“DME”), uveíte posterior, e combinações dos mesmos.

5. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o DIGRA compreende um composto tendo a fórmula I



(I)

em que A e Q são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos arila e heteroarila não substituídos e substituídos,

grupos cicloalquila e heterociclicialquila não substituídos e substituídos, não substituído e substituído cicloalquenila e heterocicloalquinila grupos, grupos cicloalquinila e heterociclicialquinila não substituídos e substituídos, e grupos não substituídos e substituídos heterocíclicos; R^1 e R^2 são independentemente

5 selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila C_1-C_{15} não substituídos lineares ou ramificados, grupos cicloalquila C_3-C_{15} não substituídos, e grupos cicloalquila C_3-C_{15} substituídos; R^3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila C_1-C_{15} lineares ou ramificados não substituídos, grupos alquila C_1-C_{15} substituídos lineares ou

10 ramificados, grupos cicloalquila e heterocicloalquila C_3-C_{15} não substituídos, grupos cicloalquila e heterocicloalquila C_3-C_{15} substituídos, grupos arila, grupos heteroarila, e grupos heterocíclicos; B compreende um carbonila, amino, hidrocarboneto divalente ou grupo heteroidrocarboneto; E é grupo hidróxi ou amino; e D está ausente ou compreende um grupo carbonila,-NH-

15 ou-NR'-, em que R' compreende um grupo alquila C_1-C_{45} linear ou ramificado não substituído ou substituído; e em que R^1 e R^2 juntos podem formar um grupo cicloalquila C_3-C_{15} não substituído ou substituído.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a composição causa um nível de pelo menos um efeito

20 colateral adverso em um indivíduo inferior que pelo menos um glicocorticóide usado para tratar, reduzir ou melhorar a mesma condição ou distúrbio.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o dito pelo menos um glicocorticóide é selecionado do grupo

25 que consiste em dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, triamcinolona acetona, loteprednol etabonato, sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos.

8. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada

pelo fato de que o dito pelo menos um efeito colateral adverso é selecionado do grupo que consiste em glaucoma, catarata, hipertensão, hiperglicemia, maiores níveis de triglicerídeos, e maiores níveis de colesterol.

- 5 9. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o nível do dito pelo menos um efeito colateral adverso é determinado em cerca de 30 dias depois que a composição é primeiramente administrada, e está presente, no indivíduo.

10. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I



- 10 em que A e Q são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos arila e heteroarila substituídos por pelo menos um átomo de halogênio, grupo ciano, grupo hidróxi ou grupo alcóxi C₁-C₁₀; R¹, R², e R³ são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C₁-C₅ não substituídos e substituídos; B é um grupo alquilenos C₁-C₅; D é o grupo-NH-ou-NR'-, em que R' é um grupo alquila C₁-C₅; e E é o grupo hidróxi.
- 15

11. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I



- 20 em que A compreende um grupo diidrobenzofuranila substituído por um átomo de halogênio; Q compreende um grupo quinolinila ou isoquinolinila substituído por um grupo alquila C₁-C₁₀; e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C₁-C₅ não substituídos ou substituídos; B é um grupo alquilenos C₁-C₃; D é o grupo-NH-; E é o grupo hidróxi; e R³ compreende um grupo alquila C₁-C₁₀

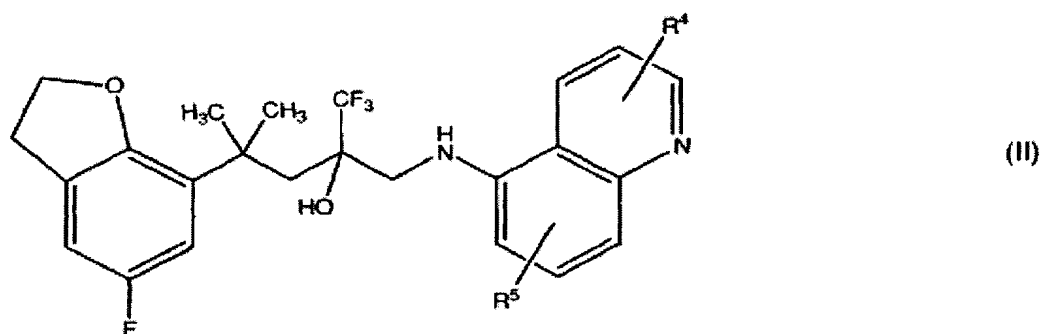
completamente halogenado.

12. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I



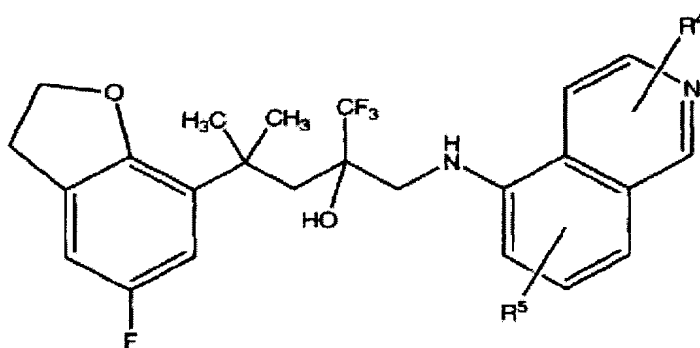
em que A compreende um grupo diidrobenzofuranila substituído por um átomo de flúor; Q compreende um grupo quinolinila ou isoquinolinila substituído por um grupo metila; R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C₁-C₅ não substituídos e substituídos; B é um grupo alquilenos C₁-C₃; D é o grupo-NH-; E é o grupo hidróxi; e R³ compreende um grupo trifluorometila.

13. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula II



em que R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos hidrogênio, halogênio, ciano, hidróxi, alcóxi C₁-C₁₀, grupos alquila C₁-C₁₀ não substituídos lineares ou ramificados, grupos alquila C₁-C₁₀ substituídos lineares ou ramificados, grupos alquila cíclicos C₃-C₁₀ não substituídos e grupos alquila cíclicos C₃-C₁₀ substituídos.

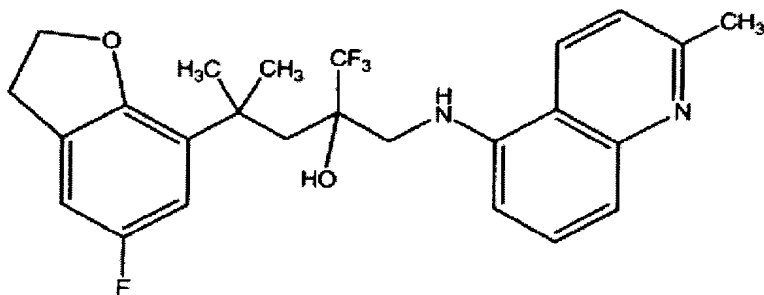
14. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula III



(III)

em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, hidróxi, grupos alcóxi C_1-C_{10} , grupos alquila C_1-C_{10} não substituídos lineares ou ramificados, grupos alquila C_1-C_{10} substituídos lineares ou ramificados, grupos alquila cíclicos C_3-C_{10} não substituídos e grupos alquila cíclicos C_3-C_{14} substituídos.

15. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula IV



(IV)

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA compreende um material selecionado do grupo que consiste em medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais ("NSAIDs"), ligantes do receptor ativado proliferador de peroxissoma ("PPAR"), combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos.

17. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 ,

- alquinila C₂-C₅, alcanofila C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅,
 5 dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é
 10 opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio nC₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;
- (b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;
- 15 (c) R³ é o grupo trifluorometila;
- (d) B é alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅ ou alquinila C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;
- 20 (e) D está ausente;
- (f) E é o grupo hidróxi; e
- (g) Q é um grupo azaindolila opcionalmente independentemente substituído com um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila
 25 C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₈, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino

C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro ou amino em que o átomo de nitrogênio é
 5 opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente
 10 substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino, e trifluorometila.

18. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

15 (a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi
 20 C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅,
 25 halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente

oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_5 ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C_3-C_5 ;

5 (c) B é o grupo metileno ou carbonila;

(d) R^3 é um carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C_1-C_5 , aril-alquila C_1-C_8 , aril-haloalquila C_1-C_8 , heterociclil-alquila C_1-C_8 , heteroarilalquila- C_1-C_8 , carbociclo-alquenila C_2-C_8 , aril-alquenila C_2-C_8 , heterociclil-alquenila C_2-C_8 ou heteroaril-alquenila C_2-C_8 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes;

(e) D é o grupo-NH-;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende uma benzoxazinona memtilada.

15 19. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA. tem a fórmula 1, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcanoíla C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_8 , heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquililóxi C_2-C_5 , alquililóxi C_2-C_5 , arilóxi, acila, alcoxicarbonila C_1-C_5 , aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcoxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_4-C_5 , aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um

dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅ ou alquinila C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q é um grupo arila ou heteroarila um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquencilóxi C₂-C₅, alquencilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, amila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente

substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , acila, silanilóxi C_1-C_3 , alcóxicarbonila C_1-C_5 , carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila, heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , e trifluorometila.

20. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila, heteroarila ou cicloalquila C_5-C_{15} , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcanóila C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_8 , heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi C_2-C_5 , arilóxi, acila, alcóxicarbonila C_1-C_5 , aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_3-C_5 , alcóxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_5 , arilalquila C_5-C_{15} ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila

C₃-C₅;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é o grupo carbonila ou grupo metileno, que é
5 opcionalmente independentemente substituído por um ou dois grupos
substituintes selecionados de alquila C₁-C₅, hidróxi, e halogênio;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi ou grupo amino em que o átomo de
nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por
alquila C₁-C₅; e

10 (g) Q compreende um grupo pirrolidina, morfolina,
tiomorfolina, piperazina, piperadina, 1H-piridin-4-ona, 1H-piridin-2-ona, 1H-
piridin-4-ilidenomina, 1H-quinolin-4-ilidenoamina, pirano, tetraidropirano,
1,4-diazepane, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptano, 2,3,4,5-tetraidrobenzo[b] [1
15 ,4]diazepina, diidroquinolina, tetraidroquinolina, 5,6,7,8-tetraidro-1H-
quinolin-4-ona, tetraidroisoquinolina, decaidroisoquinolina, 2,3-diidro-1H-
isoindol, 2,3-diidro-1H-indol, cromano, 1,2,3,4-tetraidroquinoxalina, 1,2-
diidroindazol-3-ona, 3 ,4-diidro-2H-benzo[1,4] oxazina, 4H-
benzo[1,4]tiazina, 3 ,4-diidro-2H-benzo[1 ,4]tiazina, 1,2-diidrobenzo[d]
[1,3]oxazin-4-ona, 3,4-diidrobenzo [1,4] oxazin-4-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 3
20 ,4-diidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinilina-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-
[1 ,5]naftiridin-4-ona, 5,6,7,8-tetraidro-1H-[1,-5] naftiridin-4-ona, 2,3-diidro-
EH-[1 ,5]naftiridin-4-ona, 1,2-diidropirido[3 ,2-d][1,3] oxazin-4-ona, pirrol[3
,4-c] piridina-1, 3-diona, 1,2-diidropirrol[3 ,4-c]piridin-3-ona ou tetraidro[b]
[1 ,4] diazepinona, cada um opcionalmente independentemente substituído
25 por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é
independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₅,
cicloalquila C₃-C₅, heterocíclica, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquêníloxi
C₂-C₅, alquíníloxi C₂-C₅, aríloxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcâníloxi C₁-
C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila,

amiinocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcoxicarbonilamino C_1-C_5 , alquila C_1-C_5 sulfonilamino, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, oxo, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 ou alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de alquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , alcoxicarbonila C_1-C_3 , acila, arila, benzila, heteroarila, heterociclila, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 ou ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 .

21. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila, heteroarila ou cicloalquila C_5-C_{15} , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 , alquenila, alquinila C_2-C_5 , alcanoíla C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_5 , heterociclila, arila C_2-C_5 , heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi C_2-C_5 , arilóxi, acila, alcoxicarbonila C_1-C_5 , aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcoxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro,

amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₅, arilalquila C₅-C₁₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) R³ é hidrogênio, alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-Cl-Ca alquila, carbóxi, alcóxicarbonila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₈, heterociclilalquila-C₁-C₅, heteroarilalquila-C₁-C₅, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterocicilil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R³ não pode ser trifluorometila;

(d) B é o grupo carbonila ou grupo metileno, que é opcionalmente independentemente substituído por um ou dois grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₅, hidróxi, e halogênio;

(e) D está ausente;

5 (f) E é o grupo hidróxi ou grupo amino em que o nitrogênio atom é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅; e

(g) Q compreende um grupo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, 1H-piridin-4-ona, 1H-piridin-2-ona, 1H-
 10 piridin-4-ilidenoamina, 1H-quinolin-4-ilidenoamina, pirano, tetraidropirano, 1,4-diazepam, 2,5-diazabicyclo [2.2. 1]heptano, 2,3 ,4,5-tetraidrobenzo[b] [1,4] diazepina, diidroquinolina, tetraidroquinolina, 5,6,7,8-tetraidro-1H-quinolin-4-ona, tetraidroisoquinolina, decaidroisoquinolina, 2,3-diidro-1H-isoindol, 2,3-diidro-1H-indol, cromano, 1,2,3 ,4-tetraidroquinoxalina, 1 ,2-
 15 diidroindazol-3-ona, 3 ,4-diidro-2H-benzo[1,4] oxazina, 4H-benzo[1 ,4]tiazina, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]tiazina, 1 ,2-diidrobenzo[d] [1,3]oxazin-4-ona, 3 ,4-diidrobenzo[1,4] oxazin-4-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 3 ,4-diidro-1H-quinoxalin-2-ona, 1H-quinolin-4-ona, 1H-quinazolin-4-ona, 1H-[1 ,5]naftiridin-4-ona, 5,6,7,8-tetraidro-1H-[1,-5]naftiridin-4-ona, 2,3-
 20 diidro-1H-[1 ,5]naftiridin-4-ona, 1,2-diidropirido[3 ,2-d] [1,3]oxazin-4-ona, pirrol[3 ,4-c]piridina-1,3-diona, 1,2-diidropirrol[3 ,4-c]piridin-3-ona, ou tetraidro[b] [1,4]diazepinona, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₅,
 25 cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₃-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino

C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, oxo, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que
 5 qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃,
 10 alcoxycarbonila C₁-C₃, acila, arila, benzila, heteroarila, heterociclila, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅ ou ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅.

15 22. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila, heteroarila ou cicloalquila C₅-C₁₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste
 20 em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquênilóxi C₂-C₅, alquênilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaaminocarboila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi
 25 C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído

em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_5 ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar anel espiro cicloalquila C_3-C_5 ;

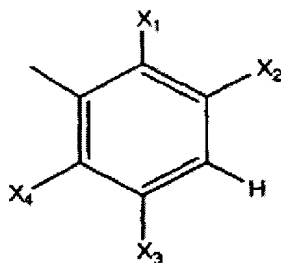
(c) R^3 é o grupo trifluorometila

(d) D é o grupo carbonila

(e) D é o grupo-NH-

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo fenila opcionalmente substituído tendo a fórmula



em que X^1 , X^2 , X^3 e X^4 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcóxi C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, alcanoíla C_1-C_5 , alcoxicarbonila C_1-C_5 , acilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , carbamoilóxi C_1-C_5 , uréia, arila, e amino em que o átomo de nitrogênio pode ser independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , e em que dito grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidróxi ou alcóxi C_1-C_5 , e em que qualquer um dos átomos de nitrogênio do grupo uréia pode ser independentemente substituído por alquila C_1-C_5 ; ou Q é um anel monocíclico de 5 a 7 membros aromático tendo de um a quatro heteroátomos no anel independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, opcionalmente

independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, trifluorometila, trifluorometóxi, alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₅, alcóxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, alcanoíla C₁-C₅, alcoxicarbonila C₁-C₅, acilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, carbamoilóxi C₁-C₅, uréia, arila opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidróxi ou alcóxi C₁-C₅ e amino em que o átomo de nitrogênio pode ser independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, e em que qualquer um dos átomos de nitrogênio do grupo uréia pode ser independentemente substituído por alquila C₁-C₅.

23. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_5 ;

(c) R^3 é alquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C_1-C_8 , aril-
 5 alquila C_1-C_5 , aril-haloalquila C_1-C_8 , heterociclil-alquila C_1-C_8 , heteroarilalquil- C_1-C_5 , carbociclo-alquenila C_2-C_8 , aril-alquenila C_2-C_8 , heterociclil-alquenila C_2-C_8 ou heteroaril-alquenila C_2-C_8 , cada um
 opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos
 substituintes, em que cada grupo substituinte de R^3 é independentemente
 10 alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , cicloalquila C_3-C_8 , fenila, alcóxi C_1-C_5 , fenóxi, alcanoíla C_1-C_5 , aroíla, alcoxicarbonila C_1-C_5 , alcanoilóxi C_1-C_5 , aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_1-C_5 , dialquilaminocarbonila C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcoxicarbonilamino C_1-
 15 C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente
 independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , ureído em que
 qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente
 20 substituído por alquila C_1-C_5 ou alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é
 opcionalmente oxidado a uma sulfóxido ou sulfona, em que R^3 não pode ser
 trifluorometila;

(d) B é alquilenos C_1-C_5 , alquenilenos C_2-C_5 ou alquinilenos C_2-C_5 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três
 25 grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é
 independentemente alquila C_1-C_3 , hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo azaindolila opcionalmente

independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino ou trifluorometila.

24. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula 1, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanóila C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₁-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, amila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aniinosulfonila,

alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou disubstituído por alquila ou arila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_5 ou R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C_3-C_8 ;

(c) R^3 é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquilenos C_1-C_5 , alquenilenos C_2-C_5 ou alquinilenos C_2-C_5 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C_1-C_3 , hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente independentemente um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , alcanoíla C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_5 , heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi C_2-C_5 , arilóxi, acila, alcoxicarbonila C_1-C_5 , aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcóxi carbonil amino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , aminossulfonila, alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente

monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é

5 opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, acila, silanilóxi C₁-C₃, alcóxicarbonila C₁-C₅, carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila, heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é

10 C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila.

25. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente

15 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila,

20 alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro,

25 amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C_1-C_5 ;

(c) R^3 é hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C_1-C_8 , carbóxi, alcóxicarbonila, aril-alquila C_1-C_5 , aril-haloalquila C_1-C_5 , heterociclil-alquila C_1-C_5 , heteroaril-alquila C_1-C_5 , carbociclo-alquenila C_2-C_8 , aril-alquenila C_2-C_8 , heterociclil-alquenila C_2-C_8 ou heteroaril-alquenila C_2-C_8 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R^3 é independentemente alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_5 , cicloalquila C_3-C_8 , fenila, alcóxi C_1-C_5 , fenóxi, alcanoíla C_1-C_5 , aroíla, alcóxicarbonila C_1-C_5 , alcanoilóxi C_1-C_5 , aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_1-C_5 , dialquilaminocarbonila C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcóxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R^3 não pode ser trifluorometila;

(d) B é alquilenos C_1-C_5 , alquinilenos C_2-C_5 ou alquinilenos C_2-C_5 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C_1-C_3 , hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente

independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, acila, silanilóxi C₁-C₃, alcoxicarbonila C₁-C₃, carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila, heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila.

26. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi

C₂-C₅, arilóxi, acila, alcóxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarboila, alquilaminocarbonila, dialquilaaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxi C₁-C₅ carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente alquila C₁-C₅, em que um ou ambos são independentemente substituídos por hidróxi, alcóxi C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅;

(c) R³ é hidrogênio, alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C₁-C₅, carbóxi, alcóxicarbonila, aril-alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₅, heterociclil-alquila C₁-C₅, heteroarilalquila C₁-C₅, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₅, heterociclil-alquenila C₂-C₈ ou heteroaril-alquenila C₂-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R³ é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, alcóxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcóxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅,

alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometil, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é
 5 opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenilenos C₂-C₅ ou alquinilenos C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três
 10 grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente
 15 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoila C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroila, aminocarbonila,
 20 alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro,
 25 amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₃, alquiltio C₄-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é

opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, acila, silanilóxi C₁-C₃, alcoxicarbonila C₁-C₅, carbóxi, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, heteroarila, heterociclila, amino em que o átomo de nitrogênio é

5 opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila.

27. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

10 (a) A é um grupo arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila C₃-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi

15 C₂-C₈, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₄-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila

20 C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o

25 átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₅, arilalquila C₅-C₁₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) B é o grupo carbonila ou grupo metileno, que é opcionalmente independentemente substituído por um ou dois grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, hidróxi, e halogênio;

5 (d) R³ é o grupo trifluorometila;

(e) D está ausente;

(f) E é grupo hidróxi ou grupo amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅; e

10 (g) Q compreende um anel heterociclila de 5 a 7 membros fundido a um anel heteroarila ou heterociclila de 5 a 7 membros, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₂-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈,
 15 heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, C₁-C₅ alquilaminocarbonilóxi, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino
 20 C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, oxo, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que
 25 substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, alcoxicarbonila C₁-C₃, acila, arila, benzila, heteroarila,

heterociclila, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, e ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila, em que Q não pode ser 1H-[I,5]naftiridin-4-ona.

28. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila C₃-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, Cl-C₅ alcóxi, alquenilóxi C₂-C₅, alquiniolóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, amila, amino carbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, amino carbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₅, aril alquila C₁-C₁₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₅;

(c) B é o grupo carbonila ou grupo metileno, que é opcionalmente independentemente substituído por um ou dois grupos

substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_3 , hidróxi, e halogênio;

(d) R^3 é hidrogênio, alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo-alquila C_1-C_5 , carbóxi, alcóxicarbonila, arilalquila- C_1-C_5 , aril-haloalquila C_1-C_5 , heterociclílalquila C_1-C_5 , heteroaril-alquila C_1-C_5 , carbociclo-alquenila C_2-C_8 , aril-alquenila C_2-C_8 , heterociclílalquenila C_2-C_8 ou heteroaril-alquenila C_2-C_8 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R^3 é independentemente alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , cicloalquila C_3-C_8 , fenila, alcóxi C_1-C_5 , fenóxi, C_1-C_5 alcanoila, aroíla, alcóxicarbonila C_1-C_5 , alcanoilóxi C_1-C_5 , aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_1-C_5 , dialquilaminocarbonila C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcóxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R^3 não pode ser trifluorometila;

(e) D está ausente;

(f) E é grupo hidróxi ou grupo amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 ; e

(g) Q compreende um anel heterociclila de 5 a 7 membros fundido a um anel heteroarila ou heterociclila de 5 a 7 membros, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos

substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₈, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, oxo, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, alcoxycarbonila C₁-C₃, acila, arila, benzila, heteroarila, heterociclila, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, e ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou trifluorometila, em que Q não pode ser 1H-[1,5]naftiridin-4-ona.

29. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila C₃-C₈, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanóila C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi

C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, amino carbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenileno C₂-C₅ ou alquinileno C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) F é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende um grupo indolila opcionalmente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₂-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₈, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, arila, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila

C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, trifluorometiltio, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados do grupo que consiste em C₅-C₃ alquila, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino, e trifluorometila.

10 30. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxycarbonila C₂-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxycarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são

comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C_3-C_5 ;

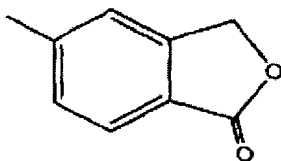
(c) R^3 é carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbocicloalquila C_1-C_8 , carbóxi, alcoxycarbonila, aril-alquila C_1-C_8 , aril-haloalquila C_1-C_8 , heterociclil-alquila C_1-C_8 , heteroaril- C_1-C_8 alquila, carbociclo-alquenila C_2-C_8 , aril-alquenila C_2-C_8 , heterociclil-alquenila C_2-C_8 ou heteroaril-alquenila C_2-C_8 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R^3 é independentemente alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , cicloalquila C_3-C_5 , fenila, alcóxi C_1-C_5 , fenóxi, alcanoíla C_1-C_5 , aroíla, alcoxycarbonila C_1-C_5 , alcanoilóxi C_1-C_5 , aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_1-C_5 , dialquilaminocarbonila C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcoxycarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(d) B é o grupo metileno ou carbonila;

(e) D é o grupo-NH-;

(f) E é o grupo hidróxi; e

(g) Q compreende o grupo



31. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula 1, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₈, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) R³ é o grupo trifluorometila;

(d) B é alquilenos C₁-C₅, alquenilenos C₂-C₅ ou alquinilenos C₂-C₅, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C₁-C₃, hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são cada um independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, alcóxi C₁-C₈, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₈, hidróxi, carbociclila, heterociclila, arila, arilóxi, arila, heteroarila, carbociclo-C₁-C₅ alquila, aril-

alquila C₁-C₈, aril-haloalquila C₁-C₈, heterociclil-alquila C₁-C₈, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₅, heterociclil-alquenila C₂-C₈, heteroaril-alquenila C₂-C₈ ou Cr-C₅ alquiltio em que o átomo de enxofre é oxidado a um sulfóxido ou sulfona, cada um opcionalmente

5 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R₆ e R₇ são independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₅, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanóila C₁-C₅, amila, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅,

10 aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente

15 independentemente monoou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente

20 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₅, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, C₁-C₅

25 alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquila C₁-C₅ sulfonilamino, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi,

trifluorometiltio, nitro ou amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅; ou ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅; ou alquiltio C₁-C₅ em que o

5 átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino ou trifluorometila.

32. Composição de acordo com a reivindicação 6,
 10 caracterizada pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I, em que

(a) A é um grupo arila ou heteroarila, cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, que são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, alcanoíla C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₅,
 15 heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, aroíla, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅,
 20 aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente monoou di-substituído por alquila ou arila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por
 25 alquila C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona;

(b) R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅ ou R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles são comumente anexados para formar um anel espiro cicloalquila C₃-C₈;

(c) R^3 é alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , carbociclo, heterociclila, arila, heteroarila, carbociclo- C_1-C_5 alquila, carbóxi, alcóxicarbonila, arilalquila- C_1-C_5 , aril-haloalquila C_1-C_5 , heterociclil-alquila C_1-C_5 , heteroaril-alquila C_1-C_5 , carbociclo-alquenila C_2-C_8 , aril-alquenila C_2-C_8 , heterociclil-alquenila C_2-C_5 ou heteroaril-alquenila C_2-C_8 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R^3 é independentemente alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_5 , alquinila C_2-C_5 , cicloalquila C_3-C_5 , fenila, alcóxi C_1-C_5 , fenóxi, alcanoíla C_1-C_5 , aroíla, alcóxicarbonila C_1-C_5 , alcanoilóxi C_1-C_5 , aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilóxi C_1-C_5 , aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_1-C_5 , dialquilaminocarbonila C_1-C_5 , alcanoilamino C_1-C_5 , alcóxicarbonilamino C_1-C_5 , alquilsulfonilamino C_1-C_5 , alquilaminossulfonila C_1-C_5 , dialquilaminossulfonila C_1-C_5 , halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C_1-C_5 , ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que R^3 não pode ser trifluorometila;

(d) B é alquilenos C_1-C_5 , alquenilenos C_2-C_5 ou alquinilenos C_2-C_5 , cada um opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de B é independentemente alquila C_1-C_3 , hidróxi, halogênio, amino ou oxo;

(e) D está ausente;

(f) E é- NR_6R_7 , em que R_6 e R_7 são cada um independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_5 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , alcóxi C_1-C_5 , alquenilóxi C_2-C_5 , alquinilóxi C_2-C_5 , hidróxi, carbociclila, heterociclila, arila, arilóxi, acila, heteroarila, carbociclo-alquila C_1-C_5 , aril-

alquila C₁-C₅, aril-haloalquila C₁-C₈, heterociclil-alquila C₁-C₈, heteroaril-alquila C₁-C₈, carbociclo-alquenila C₂-C₈, aril-alquenila C₂-C₈, heterociclil-alquenila C₂-C₈, heteroaril-alquenila C₂-C₈ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é oxidado a um sulfóxido ou sulfona, cada um opcionalmente

5 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de R₆ e R₇ são independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₅, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, fenila, alcóxi C₁-C₅, fenóxi, alcanoíla C₁-C₅, aroíla, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅,

10 aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, oxo, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente

15 independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅, ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅ ou alquiltio C₁-C₅ em que o átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona; e

(g) Q compreende um grupo heteroarila opcionalmente

20 independentemente substituído por um a três grupos substituintes, em que cada grupo substituinte de Q é independentemente alquila C₁-C₅, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₅, cicloalquila C₃-C₈, heterociclila, arila, heteroarila, alcóxi C₁-C₅, alquenilóxi C₂-C₅, alquinilóxi C₂-C₅, arilóxi, acila, alcoxicarbonila C₁-C₅, alcanoilóxi C₁-C₅, aminocarbonila,

25 alquilaminocarbonila C₁-C₅, dialquilaminocarbonila C₁-C₅, aminocarbonilóxi, alquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, dialquilaminocarbonilóxi C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alcoxicarbonilamino C₁-C₅, alquilsulfonilamino C₁-C₅, aminossulfonila, alquilaminossulfonila C₁-C₅, dialquilaminossulfonila C₁-C₅, halogênio, hidróxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi,

trifluorometílio, nitro ou amino em que o átomo de nitrogênio é opcionalmente independentemente mono-ou di-substituído por alquila C₁-C₅; ou ureído em que qualquer um dos átomos de nitrogênio é opcionalmente independentemente substituído por alquila C₁-C₅; ou alquiltio C₁-C₅ em que o

5 átomo de enxofre é opcionalmente oxidado a um sulfóxido ou sulfona, em que cada grupo substituinte de Q é opcionalmente independentemente substituído por um a três grupos substituintes selecionados de alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, halogênio, hidróxi, oxo, ciano, amino ou trifluorometila.

33. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, pró-drogas do mesmo, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo compreende um material selecionado do grupo que consiste em NSAIDs, ligantes PPAR, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos; e o agente antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em (i)

10 compostos que interagem e inibem um atividade a jusante de VEGF extracelular; (ii) compostos que interagem com pelo menos um VEGF receptor e o tornam substancialmente indisponível para interagir com VEGF; (iii) compostos que reduzem um nível de expressão de VEGF; e (iv) combinações dos mesmos.

34. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, pró-drogas do mesmo, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos compreende um material selecionado do grupo que consiste em NSAIDs, ligantes PPAR γ , combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos;

20 e o agente antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em (i) compostos que interagem e inibem um atividade a jusante de VEGF extracelular; (ii) compostos que interagem com pelo menos um VEGF receptor e o tornam substancialmente indisponível para interagir com VEGF; (iii) compostos que reduzem um nível de expressão de VEGF; e (iv)

combinações dos mesmos.

35. Composição de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que um agente antiangiogênico compreende um aptâmero de VEGF ou um anticorpo anti-VEGF.

5 36. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, pró-droga do mesmo, e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo compreende um material selecionado do grupo que consiste em NSAIDs, ligantes PPAR, combinações do mesmo, e misturas do mesmo; e um agente
10 antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em (i) compostos que interagem e inibem uma atividade a jusante de VEGF extracelular; (ii) compostos que interagem com pelo menos um VEGF receptor e o tornam substancialmente indisponível para interagir com VEGF; (iii) compostos que reduzem um nível de expressão de VEGF; e (iv) combinações dos mesmos.

15 37. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, pró-drogas do mesmo, e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo compreende um material selecionado do grupo que consiste em NSAIDs, ligantes PPAR, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos;
20 e o agente antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em (i) compostos que interagem e inibem uma atividade a jusante de VEGF extracelular; (ii) compostos que interagem com pelo menos um VEGF receptor e o tornam substancialmente indisponível para interagir com VEGF; (iii) compostos que reduzem um nível de expressão de VEGF; e (iv)
25 combinações dos mesmos.

38. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA, pró-drogas do mesmo, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos compreende um material selecionado do grupo que consiste em

NSAIDs, ligantes PPAR, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos; e o agente antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em (i) compostos que interagem e inibem um atividade a jusante de VEGF extracelular; (ii) compostos que interagem com pelo menos um VEGF receptor e o tornam substancialmente indisponível para interagir com VEGF; (iii) compostos que reduzem um nível de expressão de VEGF; e (iv) combinações dos mesmos.

39. Composição de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que um agente antiangiogênico compreende um aptâmero de VEGF ou um anticorpo anti-VEGF.

40. Composição de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que um agente antiangiogênico compreende um aptâmero de VEGF ou um anticorpo anti-VEGF.

41. Método para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar um condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos, que tem uma etiologia na inflamação, caracterizado pelo fato de que compreende: (a) fornecer uma composição compreendendo um DIGRA, uma pró-droga da mesma ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e (b) administrar a um indivíduo uma quantidade da composição em uma frequência suficiente para tratar, reduzir, melhorar ou aliviar o condição ou distúrbio no indivíduo.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I



em que A e Q são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos arila e heteroarila não substituídos e substituídos, grupos cicloalquila e heterociclicialquila não substituídos e substituídos, não substituído e grupos cicloalquenila e heterocicloalquenila substituídos, grupos

cicloalquinila e heterociclicialquinila não substituídos e substituídos, e grupos heterocíclicos não substituídos e substituídos; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila C_1-C_{15} lineares ou ramificados não substituídos, grupos alquila C_1-C_{15} lineares ou ramificados substituídos, grupos cicloalquila C_3-C_{15} não substituídos, e grupos cicloalquila C_3-C_{15} substituídos; R^3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila C_1-C_{15} lineares ou ramificados não substituídos, grupos alquila C_1-C_{15} lineares ou ramificados substituídos, grupos cicloalquila e heterocicloalquila C_3-C_{15} não substituídos, grupos cicloalquila e heterocicloalquila C_3-C_{15} substituídos, grupos arila, grupos heteroarila, e grupos heterociclicas; B compreende um carbonila, amino, hidrocarboneto divalente ou grupo heteroidrocarboneto; E é grupo hidróxi ou amino; e D está ausente ou compreende um grupo carbonila, -NH ou -NR', em que R' compreende um grupos alquila C_1-C_{15} lineares ou ramificados não substituídos ou substituídos; e em que R^1 e R^2 juntos podem formar um grupo cicloalquila C_3-C_{15} não substituído ou substituído.

43. Método de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a composição adicionalmente compreende um material selecionado do grupo que consiste em: (i) agentes anti-inflamatórios a não ser um DIGRA, pró-drogas dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; (ii) agente antiangiogênico; e (iii) combinações dos mesmos.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que um agente anti-inflamatório a não ser um DIGRA compreende um material selecionado do grupo que consiste em NSAIDs, ligantes PPAR, combinações dos mesmos, e misturas dos mesmos; e um agente antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em (i) compostos que interagem e inibem um atividade a jusante de VEGF extracelular; (ii) compostos que interagem com pelo menos um receptor VEGF e o tornam substancialmente indisponível para interagir com VEGF; (iii) compostos que

reduzem um nível de expressão de VEGF; e (iv) combinações dos mesmos.

45. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 6.

5 46. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 7.

47. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida
10 na reivindicação 8.

48. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 9.

49. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida
15 na reivindicação 10.

50. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 11.

20 51. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 12.

52. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida
25 na reivindicação 13.

53. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 14.

54. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado

pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 15.

5 55. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 16.

56. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 17.

10 57. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 18.

58. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 19.

15 59. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 20.

20 60. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 21.

61. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 22.

25 62. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 23.

63. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 24.

64. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 25.

5 65. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 26.

66. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição de acordo com a reivindicação 27.

10 67. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 28.

15 68. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 29.

69. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 30.

20 70. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma composição como definida na reivindicação 31.

25 71. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende realizar um procedimento no dito indivíduo, o dito procedimento sendo selecionado do grupo que consiste em fotocoagulação, terapia fotodinâmica, e uma combinação dos mesmos.

72. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende realizar um procedimento no dito indivíduo, o dito procedimento sendo selecionado do grupo que consiste em fotocoagulação, terapia fotodinâmica, e uma combinação dos mesmos.

73. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende realizar um procedimento no dito indivíduo, o dito procedimento sendo selecionado do grupo que consiste em fotocoagulação, terapia fotodinâmica, e uma combinação dos mesmos.

5 74. Uso de um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para produzir uma composição para tratar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos que tem uma etiologia na inflamação de um tecido dos olhos.

10 75. Uso de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que adicionalmente inclui o uso de um material selecionado do grupo que consiste em: (i) agentes anti-inflamatórios a não ser um DIGRA, pró-drogas dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; (ii) agente antiangiogênicos; e (iii) combinações dos mesmos para produzir a dita
15 composição.

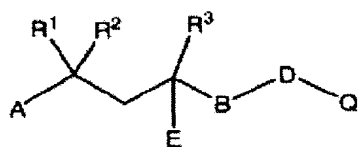
76. Método para fabricar uma composição para tratar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos que tem uma etiologia na inflamação, caracterizado pelo fato de que compreende:

20 (a) fornecer um DIGRA, uma pró-droga do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

 (b) fornecer um material selecionado do grupo que consiste em: (i) agentes anti-inflamatórios a não ser o dito DIGRA, pró-drogas dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; (ii) agentes antiangiogênicos; e (iii) combinações dos mesmos; e

25 (c) combinar (i) o dito DIGRA, pró-droga do mesmo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) o dito material com um veículo farmaceuticamente aceitável.

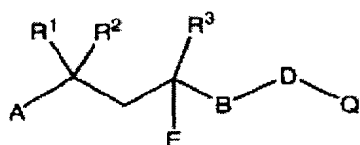
77. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I



(I)

- em que A e Q são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos arila e heteroarila não substituídos e substituídos, grupos cicloalquila e heterociclicialquila não substituídos e substituídos, não substituído e grupos cicloalquenila e heterocicloalquenila substituídos, grupos
- 5 cicloalquinila e heterociclicialquinila não substituídos e substituídos, e grupos heterocíclicos não substituídos e substituídos; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila C_1 - C_{15} lineares ou ramificados não substituídos, grupos alquila C_1 - C_{15} lineares ou ramificados substituídos, grupos cicloalquila C_3 - C_{15} não substituídos e grupos
- 10 cicloalquila C_3 - C_{15} substituídos; R^3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, grupos alquila C_1 - C_{15} lineares ou ramificados não substituídos, grupos alquila C_1 - C_{15} lineares ou ramificados substituídos, grupos cicloalquila ou heterocicloalquila C_3 - C_{15} não substituídos, grupos cicloalquila ou heterocicloalquila C_3 - C_{15} substituídos, grupos heteroarila e grupos
- 15 heterocíclicos; B compreende um grupo carbonila, amino, hidrocarboneto divalente ou heteroidrocarboneto; E é grupo hidróxi ou amino; e D está ausente ou compreende um grupo carbonila, -NH-ou-NR'-, em que R' compreende um grupos alquila C_1 - C_{15} lineares ou ramificados não substituídos ou substituídos; e em que R^1 e R^2 juntos podem formar um grupo
- 20 cicloalquila C_3 - C_{15} não substituído ou substituído.

78. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I



(I)

em que A e Q são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos arila e heteroarila substituídos por pelo menos um

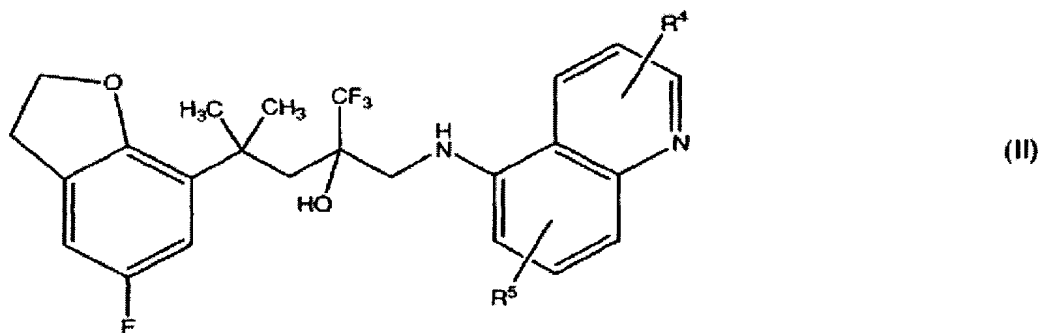
átomo de halogênio, grupo ciano, grupo hidróxi ou grupo alcóxi C_1-C_{10} ; R^1 , R^2 , e R^3 são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C_1-C_5 não substituídos ou substituídos; B é um grupo alquilenos C_1-C_5 ; D é o grupo-NH-ou-NR'-em que R' é um grupo alquila C_1-C_5 ; e E é o grupo hidróxi.

79. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula I



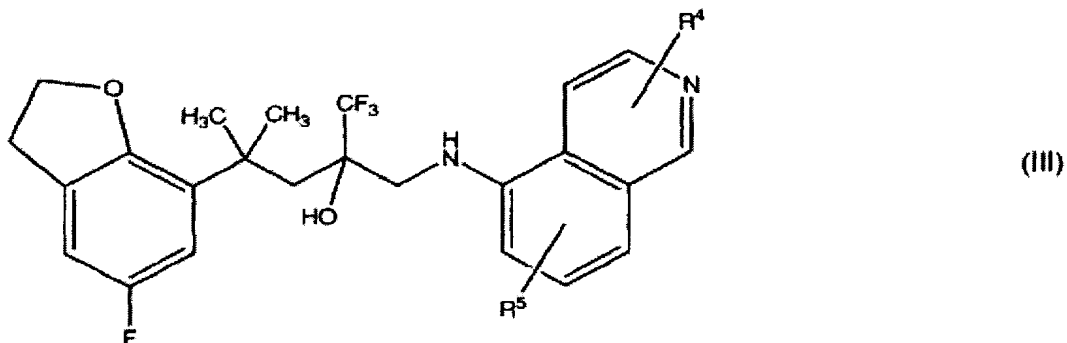
em que A compreende um grupo diidrobenzofuranila substituído por um átomo de halogênio; Q compreende um grupo quinotínica ou isoquinolinila substituído por um grupo alquila C_1-C_{10} ; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em grupos alquila C_1-C_5 não substituídos ou substituídos; B é um grupo alquilenos C_1-C_3 ; D é o grupo-NH-; E é o grupo hidróxi; e R^3 compreende um grupo alquila C_1-C_{10} completamente halogenado.

80. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula II



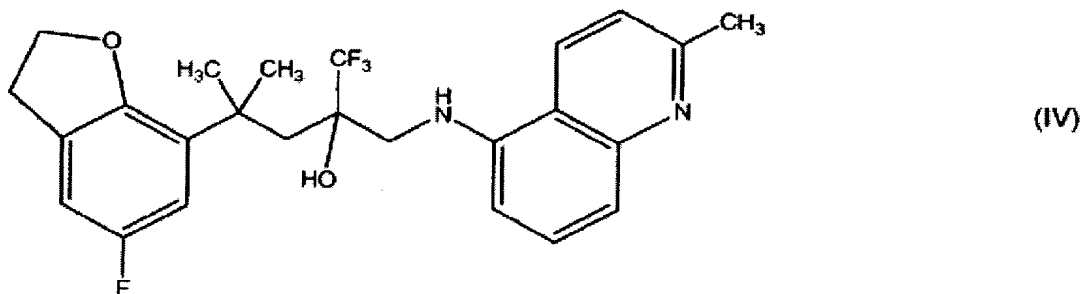
em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, hidróxi, grupo alcóxi C_1-C_{10} , grupos alquila C_1-C_{10} lineares ou ramificados não substituídos, grupos alquila C_1-C_{10} lineares ou ramificados substituídos, grupos alquila C_3-C_{10} cíclicos não substituídos e grupos alquila C_3-C_{10} cíclicos substituídos.

81. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula III



em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, hidróxi, grupo alcóxi C_1-C_{10} , grupos alquila C_1-C_{10} lineares ou ramificados não substituídos, grupos alquila C_1-C_{10} lineares ou ramificados substituídos, grupos alquila C_3-C_{10} cíclicos não substituídos e grupos alquila C_3-C_{10} cíclicos substituídos.

82. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o DIGRA tem a fórmula IV



RESUMO

“COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA TRATAR, REDUZIR, MELHORAR
OU ALIVIAR UM CONDIÇÃO OU DISTÚRBIO DA PARTE POSTERIOR
DOS OLHOS, USO DE UM DIGRA, E, MÉTODO PARA FABRICAR
5 UMA COMPOSIÇÃO”

É descrita uma composição para tratar, reduzir, melhorar ou
aliviar uma condição ou distúrbio da parte posterior dos olhos que tem uma
etiologia na inflamação e compreende um antagonista do receptor de
glicocorticóide dissociado (“DIGRA”), A composição também pode incluir
10 outros agentes anti-inflamatórios, agentes antiangiogênicos ou combinações
dos mesmos. A composição pode ser formulada para aplicação tópica, injeção
ou implante. A composição pode ser administrada sozinha ou em combinação
com um outro procedimento escolhido para melhorar o resultado do
tratamento.