



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

(21) **PI 0817864-0 A2**

(22) Data de Depósito: 03/10/2008
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4025
A61P 13/02

(54) **Título:** USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE CERAMIDA

(30) **Prioridade Unionista:** 05/10/2007 US 60/997,803

(73) **Titular(es):** Genzyme Corporation

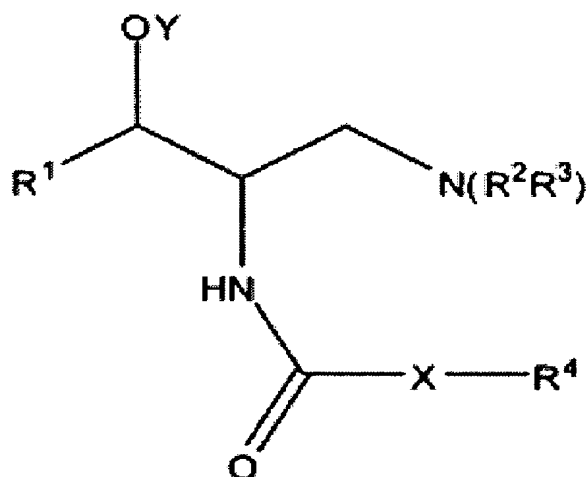
(72) **Inventor(es):** John P. Leonard, Nelson S. Yew, Oxana Ibranghinov-Beskrovnaya, Seng H. Cheng, Thomas A. Natoli

(74) **Procurador(es):** Vieira de Mello Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2008011450 de 03/10/2008

(87) **Publicação Internacional:** WO 2009/045503 de 09/04/2009

(57) **Resumo:** USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE CERAMIDA. Uso de um composto para a fabricação de um medicamento para tratar doença renal policística, o composto representado pela Fórmula de estrutura (1) ou seu sal farmacologicamente aceitável.



USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE CERAMIDA**PEDIDO RELACIONADO**

Esta aplicação reivindica o benefício do Pedido Provisório 60/997,803, reivindicado em 5 de outubro de 5 2007. Todos os ensinamentos das aplicações acima são aqui incorporados por referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Um cisto é um saco anormal cheio de fluido que pode se formar em várias partes do corpo, como rins, 10 fígado, pâncreas, baço e coração. A doença policística é uma doença que ocorre quando um grande número de cistos causa danos a estes órgãos. Por exemplo, a doença renal policística (PKD) é uma doença caracterizada pelo crescimento de vários cistos por todos os rins. Os cistos 15 PKD podem substituir lentamente grande parte da massa dos rins, diminuindo a função renal, e levando à insuficiência renal. Cerca de metade das pessoas com a forma mais comum de PKD progridem para insuficiência renal e necessitam de diálise ou transplante renal. A PKD também pode causar 20 cistos em outros órgãos, mais comumente o fígado, mas também, o baço, o pâncreas, o coração e os vasos sanguíneos no cérebro. Cerca de 500.000 pessoas têm PKD neste país, e PKD é a quarta principal causa de insuficiência renal. A PKD autossômica dominante (ADPKD) é responsável 25 por cerca de 90% dos casos de PKD, e cerca de 8-10% dos casos de doença renal terminal. Atualmente, não há tratamento aprovado ou cura para PKD. Os procedimentos médicos e cirúrgicos atuais só reduzem a dor resultante da expansão dos cistos renais,

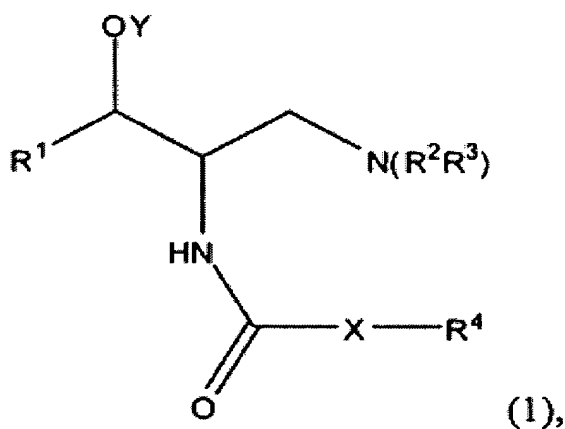
ou resolvem outros sintomas associados com PKD, tais como infecções ou hipertensão arterial. Nenhum desses procedimentos, além de transplante renal, retarda sensivelmente a progressão da doença.

- 5 Assim, há uma necessidade de agentes e métodos para prevenir a ocorrência, ou para retardar a progressão da PKD.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os requerentes descobriram agora que determinados
10 derivados de ceramidas podem reduzir o crescimento cístico em um modelo animal de doença renal policística, como medido pela razão peso renal/corporal e pelo volume do cisto. Com base nesta descoberta, um método de tratamento da doença renal policística com os derivados de ceramida é
15 divulgado aqui.

Em uma modalidade, a invenção é dirigida a um método de tratamento da doença renal policística em um sujeito, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula Estrutural (1):



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

R^1 é um grupo arila substituído ou não substituído ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído. Y é -H, um grupo hidrolisável, ou um grupo alquila substituído ou não substituído.

R^2 e R^3 são cada um independentemente -H, um grupo alifático substituído ou não substituído, um grupo arila substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído, ou R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de nitrogênio de $N(R^2R^3)$ formam um anel não aromático heterocíclico substituído ou insubstituído.

X é uma ligação covalente; $-(CR^5R^6)_m-$; $-(CR^5R^6)_n-Q-$; -O-; -S-, ou $-NR^7-$;

Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR⁸-, -NR⁸-, -NR⁸C(O)-, -NR⁸C(O)NR⁸-, -OC(O)-, -SO₃-, -SO-, -S(O)₂-, -SO₂NR⁸-, ou -NR⁸SO₂-. Quando X é $-(CR^5R^6)_m$, R^4 é um grupo alifático substituído ou não substituído, ou grupo arila substituído ou não substituído, grupo heteroarila substituído ou não substituído, -CN, -NCS, -NO₂ ou um halogênio.

Quando X é qualquer outro diferente de $-(CR^5R^6)_m$, R^4 é um grupo alifático substituído ou não substituído, ou grupo arila substituído ou não substituído, grupo heteroarila substituído ou não substituído.

R^5 e R^6 são cada um independentemente -H, -OH, -SH, um halogênio, um grupo alcóxi inferior substituído ou não substituído, um grupo alquiltio inferior substituído ou não substituído, ou um grupo alifático inferior substituído ou não substituído.

Cada R^7 é independentemente -H, um grupo alifático substituído ou não substituído, um grupo arila substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído, ou R^7 e R^4 em conjunto com o átomo de nitrogênio de NR^7R^4 formam um grupo não aromático heterocíclico substituído ou insubstituído.

Cada R^8 é independentemente -H, um grupo alifático substituído ou não substituído, ou grupo arila substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído.

n é 1, 2, 3, 4 ou 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15.

m é 1, 2, 3, 4 ou 5.

Além disso, está incluída na presente invenção a utilização de derivados de ceramida aqui divulgados para tratar a doença renal policística em um sujeito.

A presente invenção também inclui o uso de derivados de ceramida aqui divulgados para a fabricação de um medicamento para tratar um sujeito com doença renal policística.

A presente invenção tem muitas vantagens. Em particular, a presente invenção fornece um tratamento para PKD que direciona o estado da doença subjacente, ao invés de simplesmente melhorar os sintomas que são associados com PKD. Tais compostos podem reduzir a necessidade de diálise ou transplante renal em pacientes que sofrem de PKD.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a um método de tratamento da doença renal policística (PKD), que

compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado de ceramida divulgado aqui a um sujeito. Como mostrado no Exemplo 4, os requerentes descobriram que certo derivado de ceramida pode reduzir o crescimento da formação de cistos e/ou o crescimento em um modelo animal de PKD.

Em uma modalidade, o derivado de ceramida é representado pela fórmula estrutural (I), ou sal farmaceuticamente aceitável. Um primeiro conjunto de valores e de valores preferenciais para as variáveis na Fórmula Estrutural (I) está previsto nos parágrafos seguintes: Y é -H, um grupo hidrolisável, ou um grupo alquila substituído ou não substituído.

Exemplos de grupos hidrolisáveis incluem -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', C(S)R, -C(S)OR, -C(O)SR, ou -C(S)NRR¹. Os exemplos específicos de grupos hidrolisáveis incluem um acetil, -C(=O)(CH₂)CH₃ e -C(O)-(I-alquila inferior- 1,4-dihidropiridina-4-il. Em uma modalidade específica, Y é -H, um grupo hidrolisável ou um grupo alquila. Em outra modalidade específica, Y é -H, -C(O)R, -C(O)OR ou -C(O)NRR¹. Em ainda outra modalidade específica, Y é -H.

X é uma ligação covalente; -(CR⁵R⁶)_n-Qs -O-; -S-; ou -NR⁷-.

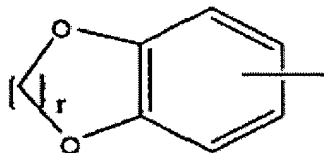
Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR⁸-, -NR⁸-, -NR⁸C(O)-, -NR⁸C(O)NR⁸-, -OC(O)-, -SO₃-, -SO-, -S(O)₂-, -SO₂NR⁸-, ou -NR⁸SO₂-. Em uma modalidade específica, Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR⁸-, -NR⁸C(O)NR⁸-, ou -OC(O)-. Ainda em uma modalidade específica, Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁸(C(O)- ou -C(O)NR⁸-. Ainda em uma

modalidade específica, Q é -O-, -S-, -C(O)- ou -C(S)-.

Ainda em uma modalidade específica, Q é -O- ou -C(O)-.

R¹ é um grupo arila substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído. Em uma
 5 modalidade específica, R¹ é um grupo arila substituído ou não substituído, como um grupo fenila substituído ou não substituído. Em outra modalidade específica, R é

10



onde R é 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1 ou 2.

Os substitutos adequados para cada um dos grupos arila e heteroarila representados por R¹ incluem halogênio,
 15 alquila, haloalquila, Ar¹, -OR³⁰, -O(haloalquila), -SR³⁰, -NO₂, -CN, -NCS, -N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)R³⁰, -NR³¹C(O)OR³², -N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -C(O)R³⁰, -C(S)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)N(R³¹)₂, -S(O)₂R³⁰, -SO₂N(R³¹)₂, -S(O)R³², -SO₃R³², -NR³¹SO₂N(R³¹)₂, -NR³¹SO₂R³², -V₀-il)-Ar¹, -V₀-il)-OR³⁰, -V₀-
 20 O(haloalquila), -V₀-il)-SR³⁰, -V₀-il)-NO₂, -V₀-il)-CN, -V₀-N(R³¹)₂, -V₀-il)-NR³¹C(O)R³⁰, -V₀-il)-NR³¹CO₂R³², -V₀-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -V₀-il)-C(O)R³⁰, -V₀-il)-C(S)R³⁰, -V₀-il)-CO₂R³⁰, -V₀-il)-OC(O)R³⁰, -V₀-il)-C(O)N(R³¹)₂, -V₀-il)-S(O)₂R³², -V₀-SO₂N(R³¹)₂, -V₀-il)-S(O)R³², -V₀-il)-SO₃R³², -V₀-
 25 NR³¹SO₂N(R³¹)₂, -V₀-il)-NR³¹SO₂R³², -O-V₀-il)-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹);, -S-V₀-il)-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-V₀-il)-Ar¹, -N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-il)-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-il)-Ar¹, -C(O)-V₀-il)-N(R³¹)₂, -C(O)-V₀-il)-Ar¹, -C(S)-V₀-il)-

$N(R^3)^2$, $-C(S)-V_0-il)-Ar^1$, $-C(O)O-V,-N(R^{31})_2$, $-C(O)O-V_0-il)-Ar^1$, $-O-C(O)-V,-N(R^{31})_2$, $-O-C(O)-V_0-il)-Ar^1$, $-C(O)N(R^{31})-V,-N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-V_0-il)-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-V_0-il)-Ar^1$, $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-SO_2N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)-V_0-il)-N(R^{31})_2$, $-S(O)-V_0-il)-Ar^1$, $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})$, $-S(O)_2-O-V_0-il)-Ar^1$, $-NR^{31}SO_2-V_0-il)-N(R^3)^2$, $-NR^{31}SO_2-V_0-il)-Ar^1$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$, ou $-[CH_2]_p-$. Certos substitutos específicos para cada um dos grupos arila e heteroarila representados por R^1 incluem halogênio, ciano, nitro,

10 alquila, haloalquila, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-il)-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-il)-Ar^1$, $-O-V_0-il)-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})$, $-S-V_0-il)-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-il)-Ar^1$, $-N(R^{31})-V,-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$, ou $-[CH_2]_p-$. Alternativamente, certos substitutos específicos para cada

15 um dos grupos arila e heteroarila representados por R^1 incluem halogênio, ciano, nitro, alquila, haloalquila, alquilamino, dialquilamino, arila, ariloxi, $-OH$, alcoxi, $-O-[CH_2]_p-O-$, e $-[CH_2]_q-$. Alternativamente, certos substitutos específicos para cada um dos grupos arila e

20 heteroarila representados por R^1 incluem $-OR^{30}$ (e.g., $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$), alquila, (e.g., alquila C1-C6), ou $-O-[CH_2]_p-O-$.

R^2 e R^3 são, cada um independentemente, $-H$, um grupo alifático substituído ou não substituído, um grupo arila

25 substituído ou não substituído ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído, ou R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de nitrogênio $N(R^2R^3)$ formam um anel heterocíclico não aromático substituído ou não substituído. Em uma modalidade específica, R^2 e R^3 em conjunto com o

átomo de nitrogênio $N(R^2R^3)$ formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente substituído de 5- ou 6-membros. Em outra modalidade específica, $-N(R^2R^3)$ é um grupo pirrolidinila, azetidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila opcionalmente substituído. Em outra modalidade específica, $-N(R^2R^3)$ é um grupo pirrolidinila, azetidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila não substituído, de preferência um grupo pirrolidinila não substituído.

Os substitutos adequados para os grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^2 e R^3 , e os substitutos adequados para o anel heterocíclico não aromático representado por $N(R^2R^3)$, cada um independentemente, inclui halogênio, alquila, haloalquila, $-OR^{40}$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^{40}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{41})_2$, $-NR^{41}C(O)R^{40}$, $-NR^{41}C(O)OR^{42}$, $-N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{40}$, $-C(S)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-S(O)_2R^{42}$, $-SO_2N(R^{41})_2$, $-S(O)R^{42}$, $-SO_3R^{42}$, Ar^2 , V_2-Ar^2 , $-V_2-OR^{40}$, $-V_2-O(\text{haloalquila})$, $-V_2-SR^{40}$, $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-N(R^{41})_2$, $-V_2-NR^{41}C(O)R^{40}$, $-V_2-NR^{41}CO_2R^{42}$, $-V_2-N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$, $-V_2-C(O)R^{40}$, $-V_2-C(S)R^{40}$, $-V_2-CO_2R^{40}$, $-V_2-OC(O)R^{40}$, $-V_2-C(O)N(R^4V)$, $-V_2-S(O)_2R^{42}$, $-V_2-SO_2N(R^4)_2$, $-V_2-S(O)R^{42}$, $-V_2-SO_3R^{42}$, $-O-V_2-Ar^2$ e $-S-V_2-Ar^2$.

Certos substitutos específicos para os grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^2 e R^3 , e pelo anel heterocíclico não aromático representado por $N(R^2R^3)$, cada um independentemente, inclui halogênio, alquila, haloalquila, $-OR^{40}$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^{40}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{40}$, $-C(S)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-$

$C(O)N(R^{41})_2$, Ar^2 , V_2-Ar^2 , $-V_2-OR^{40}$, $-V_2-O(haloalquila)$, $-V_2-SR^{40}$, $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-N(R^{41})_2$, $-V_2-C(O)R^{40}$, $-V_2-C(S)R^{40}$, $-V_2-CO_2R^{40}$, $-V_2-OC(O)R^{40}$, $-O-V_2-Ar^2$ e $-S-V_2-Ar^2$.
 Alternativamente, certos substitutos específicos para os
 5 grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^2
 e R^3 , e pelo anel heterocíclico não aromático representado
 por $N(R^2R^3)$, cada um independentemente, inclui halogênio,
 alquila C1-C10, haloalquila C1-C10, $-O(C\ 1\ -C\ 10\ alquila)$,
 $-O(fenil)$, $-O(C\ 1\ -C\ 10\ haloalquila)$, $-S(C\ 1\ -C\ 10\ alquila)$,
 10 $-S(fenil)$, $-S(C1-C10\ haloalquila)$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH(Alquila\ C1-C10)$,
 $-N(Alquila\ C1-C10)_2$, $-NH(C1-C10\ haloalquila)$, $-N(C1-C10\ haloalquila)_2$,
 $-NH(fenil)$, $-N(fenil)_2$, $-C(O)(C\ 1\ -C\ 10\ alquila)$, $-C(O)(C\ 1\ -C\ 10\ haloalquila)$,
 $-C(O)(fenil)$, $-C(S)(C\ 1\ -C\ 10\ alquila)$, $-C(S)(C1-C10\ haloalquila)$,
 15 $-C(S)(fenil)$, $-C(O)O(Alquila\ C1-C10)$, $-C(O)O(C\ 1\ -C\ 10\ haloalquila)$,
 $-C(O)O(fenil)$, $fenil$, $-V_2-fenil$, $-V_2-O-fenil$, $-V_2-O(Alquila\ C1-C10)$,
 $-V_2-O(C1-C10\ haloalquila)$, $-V_2-S-fenil$, $-V_2-S(Alquila\ C1-C10)$,
 $-V_2-S(C1-C10\ haloalquila)$, $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-NH(Alquila\ C1-C10)$, $-V_2-N(Alquila\ C1-C10)_2$,
 20 $-V_2-NH(C1-C10\ haloalquila)$, $-V_2-N(C1-C10\ haloalquila)_2$, $-V_2-NH(fenil)$, $-V_2-N(fenil)_2$, $-V_2-C(O)(Alquila\ C1-C10)$,
 $-V_2-C(O)(C1-C10\ haloalquila)$, $-V_2-C(O)(fenil)$, $-V_2-C(S)(Alquila\ C1-C10)$,
 $-V_2-C(S)(C1-C10\ haloalquila)$, $-V_2-C(S)(fenil)$, $-V_2-C(O)O(Alquila\ C1-C10)$,
 $-V_2-C(O)O(C1-C10\ haloalquila)$, $-V_2-C(O)O(fenil)$, $-V_2-OC(O)(Alquila\ C1-C10)$,
 25 $-V_2-OC(O)(C1-C10\ haloalquila)$, $-V_2-OC(O)(fenil)$, $-O-V_2-fenil$
 e $-S-V_2-fenil$. Alternativamente, certos substitutos
 específicos para os grupos alifático, arila e heteroarila
 representados por R^2 e R^3 , e para o anel heterocíclico não

aromático representado por $N(R^2R^3)$, cada um independentemente, inclui halogênio, C1-C5 alquila, C1-C5 haloalquila, hidroxí, C1-C5 alcoxi, nitro, ciano, C1-C5 alcóxicarbonil, C1-C5 alquilcarbonil, C1-C5 haloalcoxi, amino, C1-C5 alquilamino e C1-C5 dialquilamino.

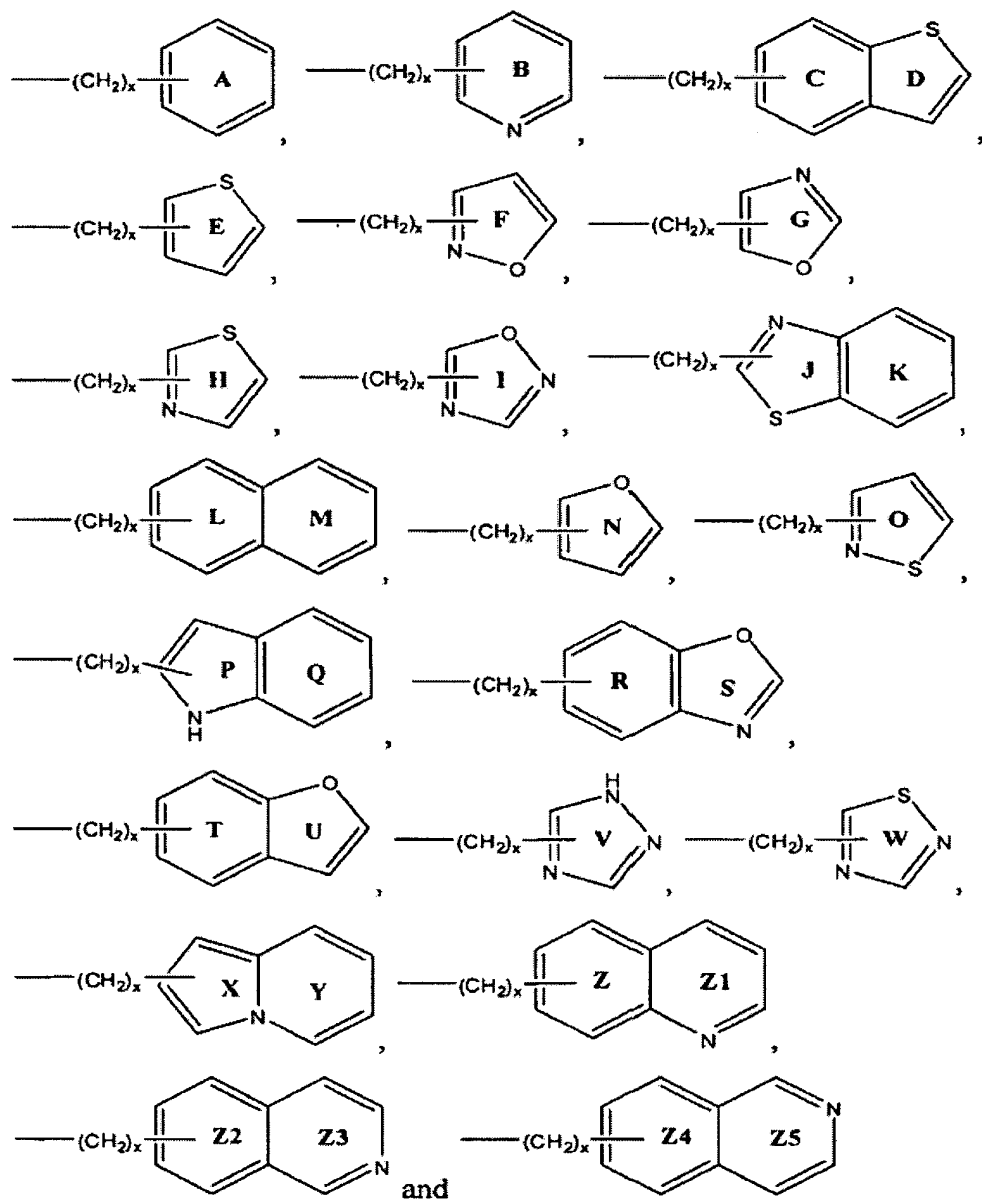
Quando X é $-(CR^5R^6)_m$, R^4 é um grupo alifático substituído ou não substituído, ou grupo arila substituído ou não substituído, grupo heteroarila substituído ou não substituído, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$ ou um halogênio, ou
 10 alternativamente quando X é qualquer outro diferente de $-(CR^5R^6)_m$, R^4 é um grupo alifático substituído ou não substituído, ou grupo arila substituído ou não substituído, ou grupo heteroarila substituído ou não substituído. Especificamente, R^4 é um grupo alifático substituído ou não
 15 substituído, grupo arila substituído ou não substituído, ou grupo heteroarila substituído ou não substituído.

Em uma modalidade específica, R^4 é um grupo alifático opcionalmente substituído, como um grupo alquila opcionalmente substituído. Em um aspecto desta modalidade
 20 específica, o grupo alifático opcionalmente substituído, incluindo o grupo alquila opcionalmente substituído, é acíclico. Em uma modalidade mais específica, R^4 é um grupo alquila. Em outra modalidade mais específica, R^4 é um C6-C18 grupo alquila, como um grupo alquila C6, C7, C8, C9 ou
 25 C10. Em um aspecto desta modalidade mais específica, o grupo alquila, incluindo o grupo alquila C6, C7, C8, C9 ou C10, é acíclico.

Em outra modalidade específica, R^4 é uma arila opcionalmente substituída, um grupo heteroarila

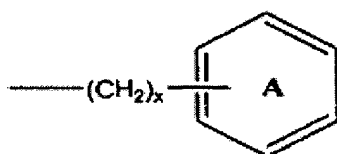
opcionalmente substituído, ou um grupo alquila
opcionalmente substituído. Ainda em uma modalidade
específica, R^4 é um grupo fenil opcionalmente substituído
ou um grupo alquila opcionalmente substituído, como o grupo
5 alquila C1-C10, grupo alquila C6-C8.

Ainda em uma modalidade específica, R^4 é um grupo
arila, um grupo heteroarila, um grupo inferior arilalquila
ou um grupo inferior heteroarilalquila, ou
alternativamente, R^4 é uma arila opcionalmente substituída
10 ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Em uma
modalidade mais específica, os grupos arila, heteroarila,
arilalquila inferior e heteroarila inferior, representados
por R^4 são selecionados do grupo que consiste de:

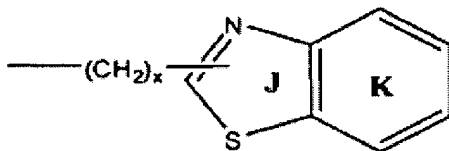


onde cada um dos anéis **A-Z5** é opcional e independentemente substituído; e cada X é independentemente 0 ou 1, especificamente X é 0. Ainda mais de preferência, R^4 é um

5 grupo



opcionalmente substituído. Alternativamente, R^4 é um grupo fenil opcionalmente substituído. Alternativamente, R^4 é um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um independentemente, opcionalmente substituído por Ar^3 , como um grupo fenil opcionalmente substituído por Ar^3 . Nota-se que, como mostrado acima, os anéis **A-Z5** podem ser ligados a "X" variável de Fórmula Estrutural (I) através de $-(CH_2)_x$ em qualquer anel de carbono dos anéis **A-Z5** que não estejam em uma posição de fazer ponte entre dois grupos arila. Por exemplo, R^4 representado por



significa que R^4 é ligado a "X" variável através do anel **J** ou anel **K**.

Os substitutos adequados para cada um dos grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 , incluindo o grupo alquila, o grupo arilalquila, heteroarilalquila e anéis **A-Z5**, incluem halogênio, alquila, haloalquila, Ar^3 , Ar^3-Ar^3 , $-OR^{50}$, $-O(haloalquila)$, $-SR^{50}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-NR^{51}C(O)OR^{52}$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$, $-C(O)R^{50}$, $-C(S)R^{50}$, $-C(O)OR^{50}$, $-OC(O)R^{50}$, $-C(O)N(R^{51})_2$, $-S(O)_2R^{52}$, $-SO_2N(R^{51})_2$, $-S(O)R^{52}$, $-SO_3R^{52}$, $-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$, $-NR^{51}SO_2R^{52}$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-V_4-O(haloalquila)$, $-V_4-SR^{50}$, $-V_4-NO_2$, $-V_4-CN$, $-V_4-N(R^{51})_2$, $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-V_4-NR^{51}CO_2R^{52}$, $-V_4-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$, $-V_4-C(O)R^{50}$, $-V_4-C(S)R^{50}$, $-V_4-CO_2R^{50}$, $-V_4-OC(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$, $-V_4-S(O)_2R^{52}$, $-V_4-SO_2N(R^{51})_2$, $-V_4-S(O)R^{52}$, $-V_4-SO_3R^{52}$, $-V_4-$

$\text{NR}^{51}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{V}_4-\text{NR}^{51}\text{SO}_2\text{R}^{52}$, $-\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{O}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{S}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{S}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{C}(\text{S})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{C}(\text{S})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{S}(\text{O})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$, $-\text{S}-[\text{CH}_2]_p-\text{S}-$, e $-\text{O}-[\text{CH}_2]_q-$.

10 . Certos substitutos específicos para cada um dos grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 , incluindo o grupo alquila, o grupo arilalquila, o grupo heteroarilalquila e anéis **A-25**, incluem halogênio, alquila C1-C10, haloalquila C1-C10, Ar^3 , Ar^3-Ar^3 , $-\text{OR}^{50}$, $-\text{O}(\text{haloalquila})$, $-\text{SR}^{50}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{V}-\text{OR}^{50}$, $-\text{V}_4-\text{O}(\text{haloalquila})$, $-\text{V}_4-\text{SR}^{50}$, $-\text{V}_4-\text{NO}_2$, $-\text{V}_4-\text{CN}$, $-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{V}_4-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{V}_4-\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{V}_4-\text{CO}_2\text{R}^{50}$, $-\text{V}_4-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{50}$, $-\text{V}_4-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{O}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{S}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{S}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$ e $-\text{O}-[\text{CH}_2]_q-$. Alternativamente, certos substitutos

25 específicos para cada um dos grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 , incluindo o grupo alquila, o grupo arilalquila, o grupo heteroarilalquila e anéis **A-25**, incluem halogênio, ciano, nitro, alquila C1-C10, haloalquila C1-C10, amino, alquilamino C1-C10,

dialquilamino C1-C10, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-O(C1-C10 \text{ haloalquila})$, $-V_4-O(C1-C10 \text{ haloalquila})$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$ e $-[CH_2]_q-$. Alternativamente, certos substitutos específicos para cada um dos grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 , incluindo o grupo alquila, o grupo arilalquila, o grupo heteroarilalquila e anéis **A-Z5**, incluem halogênio, ciano, nitro, alquila C1-C10, haloalquila C1-C10, amino, quilamino C1-C10, dialquilamino C1-C10, arila, heteroarila, ariloxi, heteroariloxi, hidroxí, C1-IO alcoxí, $-O-[CH_2]_p-O-$ ou $-[CH_2]_q-$. Alternativamente, certos substitutos específicos para cada um dos grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 , incluindo o grupo alquila, o grupo arilalquila, o grupo heteroarilalquila e anéis **A-Z5**, incluem halogênio, ciano, amino, nitro, Ar^3 , alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, C1-C6 alcoxí, hidroxí e haloalcoxí C1-C6. Alternativamente, certos substitutos específicos para cada um dos grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 , incluindo o grupo alquila, o grupo arilalquila, o grupo heteroarilalquila e anéis **A-Z5**, incluem $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ e $-O-[CH_2]_p-O-$. Especificamente, quando R^4 é um anel fenila opcionalmente substituído A, pelo menos um dos substitutos ideais do anel A está na posição para.

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, $-H$, $-OH$, $-SH$, um halogênio, um grupo alcoxí inferior substituído ou não substituído, um grupo alquiltio inferior substituído ou não substituído, ou um grupo alifático inferior substituído ou não substituído. Especificamente, R^5 e R^6 são, cada um

independentemente, -H; -OH; um halogênio; ou um grupo alcoxi inferior ou alquila inferior. Mais especificamente, R^5 e R^6 são, cada um independentemente, -H, -OH ou um halogênio. Ainda Mais especificamente, R^5 e R^6 são, cada um
 5 independentemente, -H.

Cada um dos R^7 e R^8 , independentemente, é -H, um grupo alifático substituído ou não substituído, um grupo arila substituído ou não substituído ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído. Alternativamente, R^7 e R^4
 10 em conjunto com o átomo de nitrogênio de $-NR^7R^4$ formam um grupo heterocíclico não aromático substituído ou não substituído. Em algumas modalidades específicas, cada um dos R^7 e R^8 , independentemente, é -H, um grupo alifático opcionalmente substituído ou um grupo fenil opcionalmente
 15 substituído. Em algumas modalidades específicas, cada um dos R^7 e R^8 , independentemente, é -H, um grupo alquila opcionalmente substituído ou um grupo fenil opcionalmente substituído. Em outras modalidades específicas, cada um dos R^7 e R^8 , independentemente, é -H ou um grupo alquila C1-C6,
 20 fenil ou benzila. Exemplos de substitutos adequados, incluindo exemplos específicos, para os grupos alifático, arila e heteroarila, representados por cada um dos R^7 e R^8 independentemente são como descritos acima para R^4 variável. Exemplos de substitutos adequados para o grupo
 25 heterocíclico não aromático representados por $-NR^7R^4$ incluem halogênio, =O, =S, =N(C1-C6 alquila), alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxil, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, (C1-C6 alcoxi)carbonil, (C1-C6 alquila)carbonil, haloalcoxi C1-C6, amino, (C1-C6 alquila)amino e (C1-C6

dialquila)amino. Certos substitutos específicos para o grupo heterocíclico não aromático representados por $-NR^7R^4$ incluem halogênio, alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, (C1-C6
 5 alcoxi)carbonil, (C1-C6 alquila)carbonil, haloalcoxi C1-C6, amino, (C1-C6 alquila)amino e (C1-C6 dialquila)amino.

n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15. Especificamente, n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. Alternativamente, n é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Alternativamente,
 10 n é 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. Alternativamente, n é 1, 2, 3 ou 4. Alternativamente, n é 2, 3, 4 ou 5. m é 1, 2, 3, 4, ou 5, especificamente 1, 2, 3 ou 4.

Cada p é independentemente 1, 2, 3 ou 4, especificamente 1 ou 2.

15 Cada Q é independentemente 3, 4, 5 ou 6, especificamente 3 ou 4.

Cada p' é independentemente 1, 2, 3 ou 4, especificamente 1 ou 2.

20 Cada q' é independentemente 3, 4, 5 ou 6, especificamente 3 ou 4.

Cada V_0 é independentemente um grupo alquileno C1-C10, especificamente grupo alquileno C1-C4.

Cada V_i é independentemente um grupo alquileno C2-C10, especificamente grupo alquileno C2-C4.

25 Cada V_2 é independentemente um grupo alquileno C1-C4.

Cada V_4 é independentemente um grupo alquileno C1-C10, especificamente um grupo alquileno C1-C4.

Cada V_5 é independentemente um grupo alquileno C2-C10, especificamente um grupo alquileno C2-C4.

Cada Ar^1 é um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi e haloalquila. Especificamente, Ar^1 é um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, amino, C1- C6 alquilamino, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6. Mais especificamente, Ar^1 é um grupo fenil opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, amino, C1- C6 alquilamino, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6.

Cada Ar^2 é um grupo arila ou um grupo heteroarila, como um grupo fenil, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6.

Cada Ar^3 é independentemente um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é

opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi e haloalquila. Especificamente, cada

5 Ar³ é independentemente um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C10, haloalquila C1-C10, hidroxí, alcoxi C1-C10, nitro,

10 ciano, alcóxicarbonila C1-C10, alquilcarbonila C1-C10, haloalcoxi C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 e dialquilamino C1-C10. Ainda Mais especificamente, cada Ar³ é independentemente um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente

15 substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C4, haloalquila C1-C4, hidroxí, alcoxi C1-C4, nitro, ciano, alcóxicarbonila C1-C4, alquilcarbonila C1-C4, haloalcoxi C1-C4, amino, alquilamino C1-C4 e dialquilamino C1-C4.

20 Cada R³⁰ é independentemente i) hidrogênio; ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino,

25 alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi, alcóxicarbonil, alquilcarbonil e haloalquila; ou iii) um grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxí,

haloalcoxi, alcoxycarbonil e alquylcarbonil. Especificamente, cada R^{30} é independentemente i) hidrogênio; ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, amino, alquylamino C1-C6, dialquylamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxil, C1-C6 haloalcoxi, C1-C6 alcoxycarbonil, alquylcarbonil C1-C6 e C1-C6 haloalquila; ou iii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquylamino C1-C6, dialquylamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxil, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6 e alquylcarbonil C1-C6. Mais especificamente, cada R^{30} é independentemente i) hidrogênio; ii) um grupo fenil opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, amino, alquylamino C1-C6, dialquylamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxil, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6, alquylcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6; ou iii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquylamino C1-C6, dialquylamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxil, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6 e alquylcarbonil C1-C6.

Cada R^{31} é independentemente R^{30} , $-CO_2R^{30}$, $-SO_2R^{30}$ ou $-C(O)R^{30}$; ou $-N(R^{31})_2$ em conjunto é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. Em uma modalidade

específica, cada R^{31} é independentemente R^{30} , ou $-N(R^{31})_2$ é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. Os substitutos adequados para o grupo heterocíclico não aromático representados por $-N(R^{31})_2$ incluem halogênio, =O, =S, $-N(C1-Co \text{ alquila})$, alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxil, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, (C1-C6 alcoxi)carbonil, (C1-C6 alquila)carbonil, haloalcoxi C1-C6, amino, (C1-C6 alquila)amino e (C1-C6 dialquila)amino. Certos substitutos específicos para o grupo heterocíclico não aromático representados por $-N(R^{31})_2$ incluem halogênio, alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxil, C1-C6 alcoxi, nitro, ciano, (C1-C6 alcoxi)carbonil, (C1-C6 alquila)carbonil, haloalcoxi C1-C6, amino, (C1-C6 alquila)amino e (C1-C6 dialquila)amino.

Cada R^{32} é independentemente i) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxil, haloalcoxi, alcoxycarbonil, alquilcarbonil e haloalquila; ou ii) um grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxil, haloalcoxi, alcoxycarbonil e alquilcarbonil. Especificamente, cada R^{32} é independentemente i) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila

C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6; ou ii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcóxicarbonil C1-C6 e alquilcarbonil C1-C6. Mais especificamente, cada R³² é independentemente i) um grupo fenil opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6 e haloalquila C1-C6; ou ii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C1, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcóxicarbonil C1-C6 e alquilcarbonil C1-C6.

Cada R⁴⁰ é independentemente i) hidrogênio; ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, como um grupo fenil, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6; ou iii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de

halogênio, haloalquila C1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6.

5 Cada R^{41} , independentemente, é R^{40} , $-\text{CO}_2R^{40}$, $-\text{SO}_2R^{40}$ ou $-\text{C}(\text{O})R^{40}$; ou $-\text{N}(R^{41})_2$ em conjunto é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, cada R^{41} , independentemente, é R^{40} , ou $-\text{N}(R^{41})_2$ é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo
10 exemplos de substitutos específicos, para o grupo heterocíclico não aromático representados por $-\text{N}(R^{41})_2$ são como descritos acima para o grupo heterocíclico não aromático representados por $-\text{N}(R^{41})_2$.

15 Cada R^{42} , independentemente, é i) um grupo arila ou um grupo heteroarila, como um grupo fenil, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6; ou ii) um grupo alquila C1-C10
20 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, haloalquila C1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6.
25

Cada R^{50} , independentemente, é i) hidrogênio; ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, como um grupo fenil,

cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi, alcoxycarbonil, alquilcarbonil e haloalquila; ou iii) um grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi, alcoxycarbonil, alquilcarbonil e haloalquila. Especificamente, cada R^{50} é independentemente i) hidrogênio; ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, como um grupo fenil, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, C 1 -C6 alquila, haloalquila C 1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6; ou iii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, haloalquila C1-C6, hidroxí, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6.

Cada R^{51} , independentemente, é R^{50} , $-CO_2R^{50}$, $-SO_2R^{50}$ ou $-C(O)R^{50}$; ou $-N(R^{51})_2$ em conjunto é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, cada R^{51} , independentemente, é R^{50} , ou $-N(R^{51})_2$ é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo

exemplos de substitutos específicos, para o grupo heterocíclico não aromático representados por $-N(R^{51})_2$ são como descritos acima para o grupo heterocíclico não aromático representados por $-N(R^{31})_2$

5 Cada R^{52} , independentemente, é i) um grupo arila ou um grupo heteroarila, como um grupo fenil, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou dois substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, 10 alcoxi, nitro, ciano, hidroxil, haloalcoxi, alcóxicarbonil, alquilcarbonil e haloalquila; ou ii) um grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxil, 15 haloalcoxi, alcóxicarbonil, alquilcarbonil e haloalquila. Especificamente, cada R^{52} , independentemente, é i) um grupo arila ou um grupo heteroarila, como um grupo fenil, cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que 20 consiste de halogênio, alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidroxil, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, C1- C6 alquilamino e dialquilamino C1-C6; ou ii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos 25 selecionados do grupo que consiste de halogênio, haloalquila C1-C6, hidroxil, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6, haloalcoxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6.

R e R' são, cada um independentemente, i) -H; ii) um

grupo alifático C1-C6 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxí C1-C6, haloalcoxí C1-C6, arila e heteroarila; ou iii) um grupo

5 arila ou heteroarila, cada um independentemente e opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxí C1-C6, haloalcoxí C1-C6, grupo alifático C1-C6 e grupo haloalifático C1-C6.

10 Alternativamente, R e R' em conjunto com o átomo de nitrogênio de NRR' formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de: halogênio; -OH; -CN; -NCS; -NO₂; -NH₂; alcoxí C1-C6;

15 haloalcoxí C1-C6; grupo alifático C1-C6 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxí C1-C6, haloalcoxí C1-C6, arila e heteroarila; e um grupo arila ou heteroarila, cada um independentemente, e

20 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxí C1-C6, haloalcoxí C1-C6, grupo alifático C1-C6 e grupo haloalifático C1-C6. Em uma modalidade específica, R e R' são, cada um

25 independentemente, i) -H; ii) um grupo haloalifático C1-C6 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxí C1-C6, haloalcoxí C1-C6, arila e heteroarila; ou iii) um grupo fenil opcionalmente

substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, grupo alifático C1-C6 e grupo haloalifático C1-C6. Alternativamente, R e R' em conjunto com o átomo de nitrogênio de NRR' formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de: halogênio; -OH; -CN; -NCS; -NO₂; -NH₂; alcoxi C1-C6; haloalcoxi C1-C6; grupo alifático C1-C6 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, arila e heteroarila; e um grupo fenil opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, grupo alifático C1-C6 e grupo haloalifático C1-C6. Em outra modalidade específica, R e R' são, cada um independentemente, -H; um grupo haloalifático C1-C6 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, fenil, hidroxil, alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4 e benzila; fenil; ou benzila. Exemplos específicos de cada R e R' incluem -H, alquila C1-C4, fenil e benzila.

Um segundo conjunto de valores para as variáveis na Fórmula Estrutural (I) é fornecido nos parágrafos seguintes:

Y é -H, -C(O)R, -C(O)OR ou -C(O)NRR', de preferência -H.

R¹ é um grupo arila opcionalmente substituído ou um

grupo heteroarila opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos, para o arila e o heteroarila representados por R^1 são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de nitrogênio $N(R^2R^3)$ formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente substituído de 5 ou 6 membros. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos para o anel heterocíclico não aromático representado por $-NR^2R^3$ são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

Valores e valores preferenciais para o resto das variáveis de Fórmula Estrutural (I) são, cada um independentemente, como descrito acima para o primeiro conjunto de valores.

Um terceiro conjunto de valores para as variáveis na Fórmula Estrutural (I) é fornecido nos parágrafos seguintes:

Y é $-H$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$ ou $-C(O)NRR^1$, de preferência $-H$.

R^1 é um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos para o arila e o heteroarila representados por R^1 são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de nitrogênio $N(R^2R^3)$ formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente

substituído de 5 ou 6 membros. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos para o anel heterocíclico não aromático representado por $-NR^2R^3$ são como descritos no primeiro conjunto de valores para as
 5 variáveis de Fórmula Estrutural (I).

R^5 e R^6 são, cada um independentemente, $-H$, $-OH$, um halogênio, um grupo alcoxi inferior ou um grupo alquila inferior.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis
 10 de Fórmula Estrutural (I) são, cada um independentemente, como descrito acima para o primeiro conjunto de valores.

Um quarto conjunto de valores para as variáveis na Fórmula Estrutural (I) é fornecido nos parágrafos seguintes:

15 Cada um dos Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e R^6 independentemente é como descrito acima para o terceiro conjunto de valores.

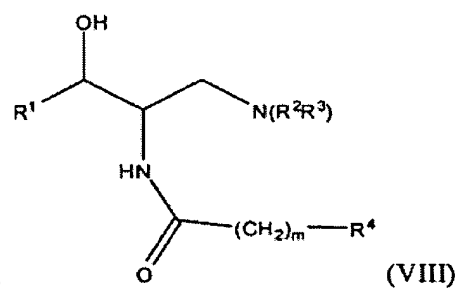
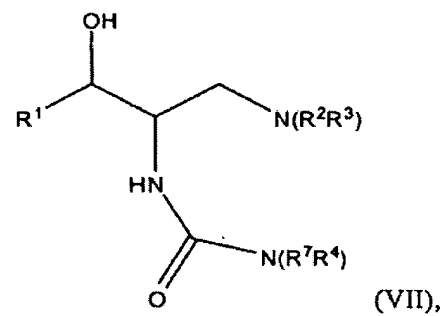
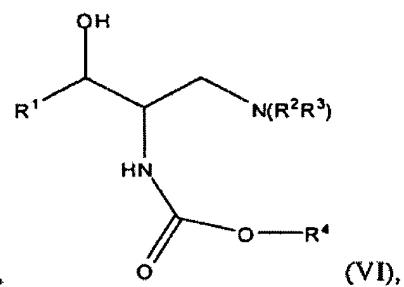
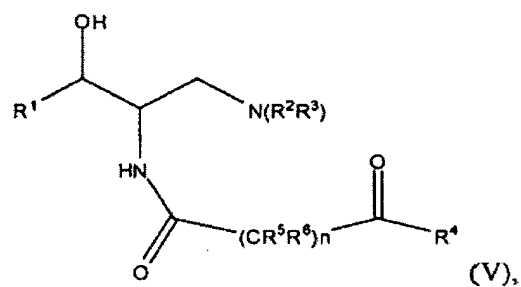
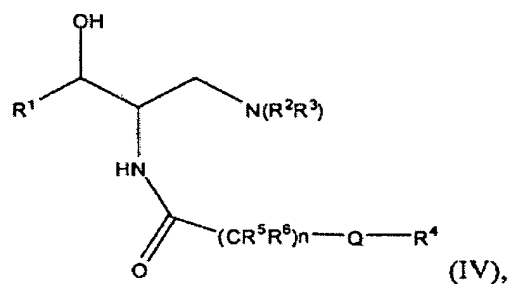
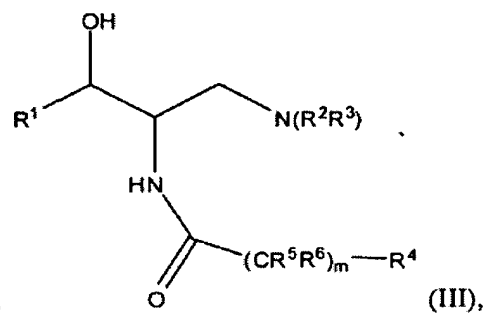
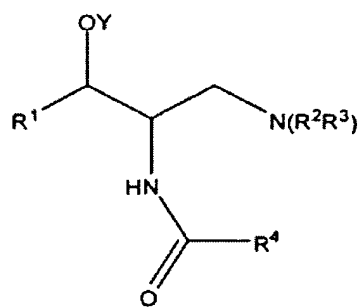
X é $-(CR^5RVQ-;$ Q é $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)O-$, $-C(S)S-$, $-C(O)NR^8-$, $-NR^8-$, $-NR^8C(O)-$, $-NR^8C(O)NR^8-$, $-OC(O)-$, $-SO_3-$, $-SO-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2NR^8-$, ou $-NR^8SO_2-$; e R^4 é
 20 $-H$, um grupo alifático substituído ou não substituído, um grupo arila substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído. Alternativamente, X é $-O-$, $-S-$ ou $-NR^7-$; e R^4 é um grupo alifático substituído ou não substituído, um grupo arila
 25 substituído ou não substituído, ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído. Alternativamente, X é $-(CR^5R^6)_m-$; e R^4 é um grupo arila cíclico substituído ou não substituído, ou um grupo alquenila cíclico substituído ou não substituído, um grupo arila substituído ou não

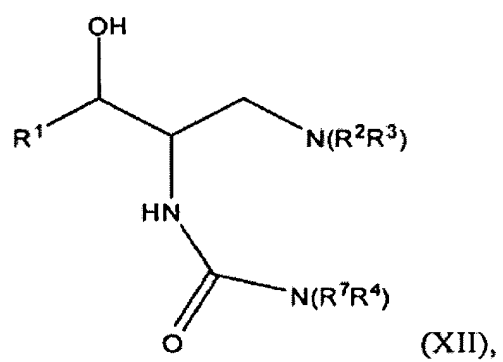
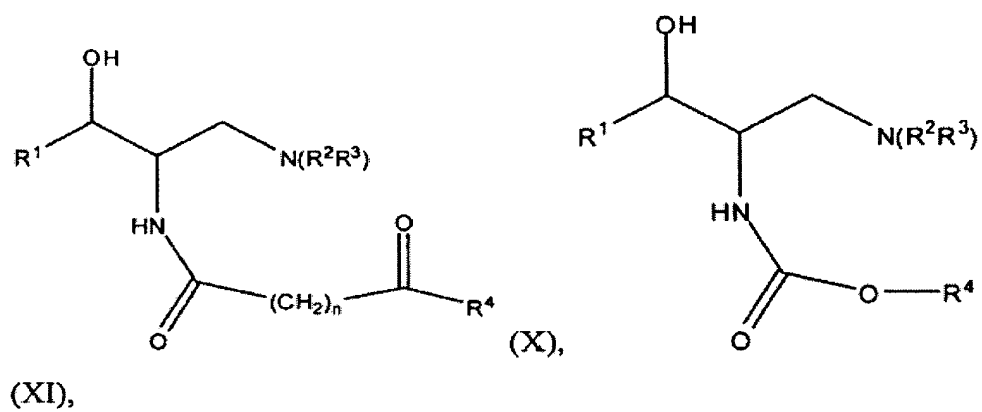
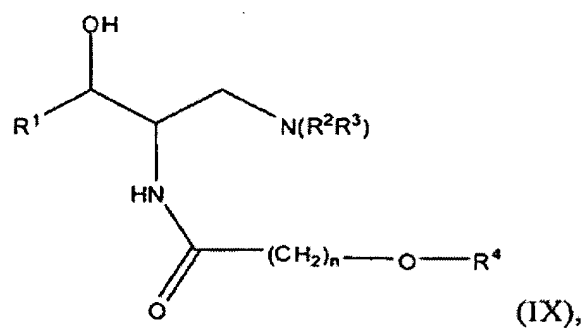
substituído, ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído, -CN, -NCS, -NO₂ ou um halogênio. Alternativamente, X é uma ligação covalente; e R⁴ é um grupo arila substituído ou não substituído ou um grupo heteroarila substituído ou não substituído.

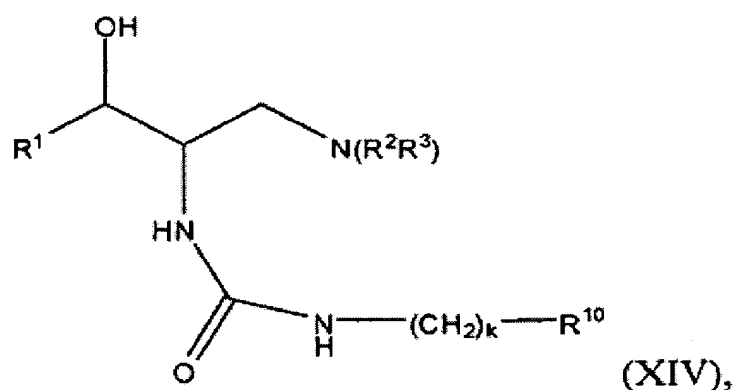
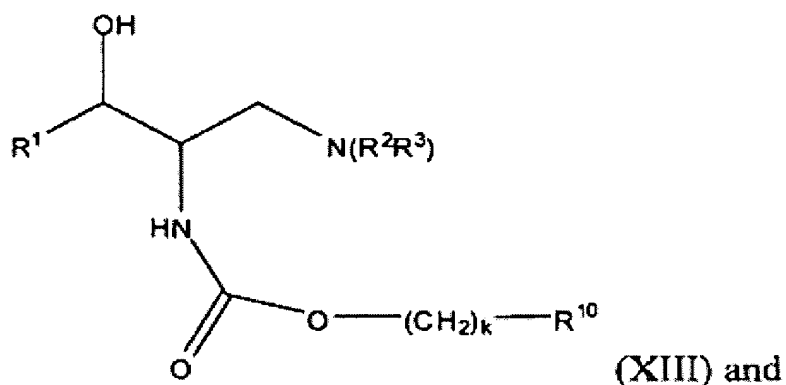
n é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmula Estrutural (I) são, cada um independentemente, como descrito acima para o primeiro conjunto de valores.

10 Em uma segunda modalidade, o derivado de ceramida é representado pela Fórmula Estrutural (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) ou (XIV):







ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Um primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (II) - (XIV) é fornecido nos parágrafos seguintes:

- 5 Y na Fórmula Estrutural (II) é -H, -C(O)R, -C(O)OR ou -C(O)NRR¹, de preferência -H.

R¹ é um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos, para o arila e o heteroarila representados por R¹ são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis

10 de Fórmula Estrutural (I).

R² e R³ em conjunto com o átomo de nitrogênio N(R²R³)

formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente substituído de 5 ou 6 membros. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos para o anel heterocíclico não aromático representado por $-NR^2R^3$ são
5 como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

Para a Fórmula Estrutural (II), em uma modalidade específica, R^4 é um grupo alifático opcionalmente substituído, em outra modalidade específica, R^4 é um grupo
10 alifático opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído, um grupo heteroarila opcionalmente substituído, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$ ou um halogênio. Em ainda um aspecto desta outra modalidade específica, R^4 é um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo
15 heteroarila opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos, para os grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

20 Cada R^4 na Fórmula Estrutural (IV), (V), (VI), (VII), (X), (XI) e (XII) é independentemente um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Especificamente, para a Fórmula Estrutural
25 (VI) e (VII), cada R^4 independentemente é um grupo arila opcionalmente substituído, um grupo heteroarila opcionalmente substituído, um grupo arilalquila inferior

opcionalmente substituído ou um grupo heteroarilalquila inferior opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos, para os grupos alifático, arila e heteroarila representados por R^4 são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

Cada um dos R^5 e R^6 nas Fórmulas Estruturais (III), (IV) e (V) são, cada um independentemente, -H, -OH, um halogênio, um grupo alcoxi C1-C6 ou um grupo alquila C1-C6.

10 Cada R^4 na Fórmula Estrutural (III) e (VIII) independentemente é um grupo alquila cíclico opcionalmente substituído (e.g., C3-C8), um grupo alquenila cíclico opcionalmente substituído (e.g., C3-C8), um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila
15 opcionalmente substituído, -CN, -NCS, -NO₂ ou um halogênio. Especificamente, R^4 é um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos, para o alquila, o alquenila, o
20 arila e o heteroarila representados por R^4 são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

Cada R^7 na Fórmula Estrutural (VII) e (XII) é independentemente -H ou C1- C6 alquila.

25 Para a Fórmula Estrutural (IV), valores e valores preferenciais de cada um dos Q e R^8 independentemente são como descritos acima no primeiro conjunto de valores para a

Fórmula Estrutural (I). Em uma modalidade específica de Fórmula Estrutural (IV), Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -NR⁸(CO)-, -C(O)NR⁸- ou -OC(O)-; e R⁸ é opcionalmente -H, um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Em outra modalidade específica de Fórmula Estrutural (IV), Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -NR⁸(CO)-, -C(O)NR⁸- ou -OC(O)-; e R⁸ é opcionalmente -H, um grupo alifático opcionalmente substituído ou um grupo fenil opcionalmente substituído. Ainda em uma modalidade específica de Fórmula Estrutural (IV), Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁸(CO)- ou -C(O)NR⁸-; e R⁸ é opcionalmente -H, um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído. Ainda em uma modalidade específica de Fórmula Estrutural (IV), Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁸(CO)- ou -C(O)NR⁸-; e R⁸ é opcionalmente -H, um grupo alifático opcionalmente substituído ou um grupo fenil opcionalmente substituído. Ainda em uma modalidade específica de Fórmula Estrutural (IV), Q é -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁸(CO)- ou -C(O)NR⁸-; e R⁸ é opcionalmente -H, um grupo alifático opcionalmente substituído ou um grupo fenil opcionalmente substituído; e R é -H ou um grupo alquila C1-C6, fenil ou benzila. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos, para o alquila, o alquenila, o arila e o

heteroarila representados por R^8 são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

Cada R^{10} na Fórmula Estrutural (XIII) e (XIV),
 5 independentemente, é i) -H; ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um independentemente, opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, nitro, ciano, hidroxí,
 10 haloalcoxi, e haloalquila; ou iii) um grupo alquila C1-C6, cada opcionalmente e independentemente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, C1- C10 alquila, haloalquila
 15 C1-C10, amino, alquilamino C1-C10, dialquilamino C1-C10, arila, heteroarila, ariloxi, heteroariloxi, hidroxí, C1-10 alcoxi, -O-[CH₂]_p-O- ou -[CH₂],-.

Cada k nas Fórmulas Estruturais (XIII) e (XIV), independentemente, é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

20 Cada n nas Fórmulas Estruturais (IV) e (V), independentemente, é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmula Estrutural (II)-(XIV) são, cada um independentemente, como descritos acima no primeiro
 25 conjunto de valores para a Fórmula Estrutural (I).

Um segundo conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (II) - (XIV) é fornecido nos parágrafos

seguintes:

Cada um dos Y, Q, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R¹⁰ independentemente é como descrito acima para o primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural
5 (II) - (XIV).

R¹ é um grupo fenil opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, alquila, haloalquila, -OR³⁰, -SR³⁰, -N(R³¹)₂, Ar¹, -V₀-il)-OR³⁰, -V₀-N(R³¹)₂, -V₀-il)-Ar¹, -O-V₀-
10 il)-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹):., -S-V₀-il)-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹^, -N(R³¹^V₀-Ar¹, -N(R³¹)-Vi-N(R³¹)₂, -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S-, ou -[CH₂]_q-. Especificamente, R¹ é um grupo fenil opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano,
15 nitro, alquila, haloalquila, alquilamino, dialquilamino, arila, ariloxi, -OH, alcoxi, -O-[CH₂]_p-O- e -[CH₂]_q-. Especificamente, o "alquila" referido nos grupos alquila, alcoxi, haloalquila, alquilamino e dialquilamino dos exemplos de substitutos, independentemente, é alquila C1-
20 C6.

Ar¹ é um grupo fenil, cada opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, amino, C1- C6 alquilamino, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro,
25 ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcóxicarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6. De preferência, Ar¹ é um grupo fenil, cada opcionalmente substituído por um

ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C6, amino, C1-C6 alquilamino, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6.

Cada R^{30} é independentemente i) hidrogênio; ii) um grupo fenil opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, C1-C6 alquila, amino, C1-C6 alquilamino, C1-C6 dialquilamino, C1-C6 alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6; ou iii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcoxi C1-C6, nitro, ciano, hidroxí, haloalcoxi C1-C6, alcoxycarbonil C1-C6, alquilcarbonil C1-C6 e haloalquila C1-C6.

Cada R^{31} é independentemente R^{30} , ou $-N(R^{30})_2$ é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. Exemplos de substitutos adequados, incluindo substitutos específicos, para o anel heterocíclico não aromático representado por $-NR^{31}R^{31}$ são como descritos no primeiro conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I).

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) são cada um, independentemente, como descrito acima, no primeiro

conjunto de valores para Fórmula Estrutural (I).

Um terceiro conjunto de valores para as variáveis nas Fórmulas Estruturais (H)-(XIV) é fornecido nos parágrafos seguintes:

- 5 Cada um de Y, Q, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³ ' e Ar¹ independentemente é como descrito acima para o segundo conjunto de valores para as variáveis de Fórmulas Estruturais (II) - (XIV).

- 10 Cada -N(R²R³) é um grupo pirrolidinila, azetidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila C1-C5, haloalquila C1-C5, hidroxila, alcoxi C1-C5, nitro, ciano, alcóxicarbonila C1-C5, alquilcarbonila C1-C5 ou haloalcoxi
15 C1-C5, amino, alquilamino C1-C5 e dialquilamino C1-C5.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmulas Estruturais (H)-(XIV) são cada um, independentemente, como descrito acima no primeiro conjunto de valores para Fórmula Estrutural (I).

- 20 Um quarto conjunto de valores para as variáveis nas Fórmulas Estruturais (H)-(XIV) é fornecido nos parágrafos seguintes:

- Cada um de Y, Q, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ e Ar¹ independentemente é como descrito acima para o terceiro
25 conjunto de valores para valores para as variáveis de Fórmulas Estruturais (II) - (XIV).

Cada -N(R²R³) é um grupo pirrolidinila, azetidinila,

piperidinila, piperazinila ou morfolinila não substituído.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) são cada um, independentemente, como descrito acima no primeiro conjunto
5 de valores para Fórmula Estrutural (I).

Um quinto conjunto de valores para as variáveis nas Fórmulas Estruturais (H)-(XIII) é fornecido nos parágrafos seguintes:

Cada um de Y, Q, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹
10 e Ar¹ independentemente é como descrito acima para o quarto conjunto de valores para as variáveis de Fórmulas Estruturais (II) - (XIV).

R¹ é um grupo fenila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de -
15 OR³⁰ (por exemplo, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅), alquila (por exemplo, Alquila C1-C10) e -O-[CH₂]_P-O-. Especificamente, R¹ é 4-hidroxifenila ou 3,4- etilenodioxi- 1 -fenila.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) são cada um,
20 independentemente, como descrito acima no primeiro conjunto de valores para Fórmula Estrutural (I).

Um sexto conjunto de valores para as variáveis nas Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) é fornecido nos parágrafos seguintes:

25 Cada um de Y, Q, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ ed Ar¹ independentemente é como descrito acima para o quinto conjunto de valores para as variáveis de Fórmulas

Estruturais (II) - (XIV).

Cada R^4 para Fórmulas Estruturais (II), (IV)-(VII), (IX) e (X) é independentemente: i) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um dos quais, independentemente, é
 5 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, alquila, haloalquila, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-O(haloalquila)$, $-V_4-O(haloalquila)$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$
 10 e $-[CH_2]_q-$; ou ii) um grupo alifático opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, haloalquila, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-O(haloalquila)$, $-V_4-O(haloalquila)$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-$
 15 $[CH_2]_p-O-$ e $-[CH_2]_r$.

Cada R^4 para Fórmulas Estruturais (XI) e (XII) é independentemente um grupo arila, um grupo heteroarila, um grupo arilalquila inferior ou um grupo heteroarila inferior, cada um dos quais, independentemente, é
 20 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, alquila, haloalquila, Ar^3 , $-OR^{50}$, $-O(haloalquila)$, $-SR^{50}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-C(O)R^{50}$, $-C(O)OR^{50}$, $-OC(O)R^{50}$, $-C(O)N(R^{51})_2$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-V_4-O(haloalquila)$, $-V_4-SR^{50}$,
 25 $-V_4-NO_2$, $-V_4-CN$, $-V_4-N(R^{51})_2$, $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)R^{50}$, $-V_4-CO_2R^{50}$, $-V_4-OC(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)N(R^{51})_2-$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-V_5-N(R^{51})_2$, $-S-V_4-Ar^3$, $-S-V_5-N(R^{51})_2$, $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-N(R^{51})-V_5-$

$N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)O-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)O-V_4-Ar^3$, $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$, $-O-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$ e $-[CH_2]_q-$. Especificamente,

5 R^4 é um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, alquila, haloalquila, amino, alquilamino,

10 dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-O(haloalquila)$, $-V_4-O(haloalquila)$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$ e $-[CH_2]_q-$.

Cada R^4 para Fórmulas Estruturais (III) e (VIII) independentemente é um grupo arila ou um grupo heteroarila,

15 cada um dos quais, independentemente, é opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, alquila, haloalquila, amino, alquilamino, dialquilamino, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V-OR^{50}$, $-O(haloalquila)$, $-V_4-O(haloalquila)$, $-O-V_4-$

20 Ar^3 , $-O-[CH_2]_p-O-$ e $-[CH_2]_r-$.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) são cada um, independentemente, como descrito acima no primeiro conjunto de valores para Fórmula Estrutural (I).

25 Um sétimo conjunto de valores para as variáveis nas Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) é fornecido nos parágrafos seguintes:

Cada um de Y, Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ e Ar¹ independentemente é como descrito acima para o sexto conjunto de valores para as variáveis de Fórmulas Estruturais (II) - (XIV).

5 Cada Ar³ é independentemente um grupo fenila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, Alquila C1-C6, amino, Alquila C1-C6mino, C1-C6 dialquilamino, C1-C6 alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, C1-C6 haloalcoxi, C1-C6
10 alcóxicarbonil, C1-C6 alquilcarbonil e C1-C6 haloalquila.

Cada R⁵⁰ é independentemente i) hidrogênio; ii) um grupo fenila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, Alquila C1-C6, amino, Alquila C1-C6mino, C1-C6
15 dialquilamino, C1-C6 alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, C1-C6 haloalcoxi, C1-C6 alcóxicarbonil, C1-C6 alquilcarbonil e C1-C6 haloalquila; ou iii) um grupo alquila C1-C10 opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, amino,
20 Alquila C1-C6mino, C1-C6 dialquilamino, C1-C6 alcoxi, nitro, ciano, hidroxí, C1-C6 haloalcoxi, C1-C6 alcóxicarbonil, C1-C6 alquilcarbonil e C1-C6 haloalquila.

Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) são cada um,
25 independentemente, como descrito acima no primeiro conjunto de valores para Fórmula Estrutural (I).

Um oitavo conjunto de valores para as variáveis nas

Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) é fornecido nos parágrafos seguintes:

Cada um de Y, Q, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹, R⁵⁰, Ar¹ e Ar³ independentemente é como descrito acima
5 para o sétimo conjunto de valores para as variáveis de Fórmulas Estruturais (II) - (XIV).

Cada -N(R²R³) é independentemente N-pirrolidinila ou N-morfolinila.

R⁴ para Fórmula Estrutural (II) é um grupo alifático.
10 Especificamente, R⁴ é um grupo alquila C6-C18 ou um C6-C8 grupo alquila (por exemplo, C6, C7, C8, C9 ou C10 grupo alquila).

Cada R⁴ para Fórmulas Estruturais (IX) e (X) é independentemente um grupo alquila, ou um grupo fenila
15 opcionalmente substituído. Especificamente, cada R⁴ é um grupo alquila não substituído (por exemplo, Alquila C1-C10), ou um grupo fenila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de -OH, -OCH₃ e -OC₂H₅.

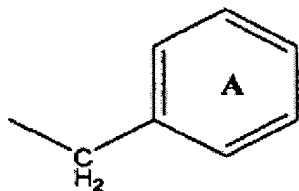
20 Cada R⁴ para Fórmulas Estruturais (XI) e (XII) é um arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, nitro, alquila, haloalquila, amino, alquilamino, dialquilamino, -OR⁵⁰, -Ar³,
25 -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(haloalquila), -V₄-O(haloalquila), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- e -[CH₂]_q». Especificamente, o "alquila"

referido é um grupo alquila, alcoxi, haloalquila, alquilamino e dialquilamino dos exemplos de substitutos independentemente é Alquila C1-C10, ou, alternativamente, Alquila C1-C6.

5 R^4 para Fórmula Estrutural (III) ou (VIII) é um grupo biarila opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, amino, nitro, Ar^3 , alquila, haloalquila, alcoxi, hidroxí e haloalcoxi.

10 Especificamente, o grupo biarila opcionalmente substituído é um bigrupo fenila opcionalmente substituído.

Alternativamente, $-(CH_2)_n-R^8$ é



15

opcionalmente substituído por um ou mais substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, ciano, amino, nitro, Ar^3 , alquila, haloalquila, alcoxi, hidroxí e haloalcoxi.

20 Cada R^{10} para Fórmulas Estruturais (XIII) e (XIV) é independentemente um grupo alquila C1-C6; um grupo fenila opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído. Substitutos adequados, incluindo substitutos específicos,

25 para cada um dos grupos alquila, fenila e heteroarila são como descritos no primeiro conjunto de valores para R^4 de Fórmula Estrutural (I). Especificamente, substitutos exemplares para cada um dos grupos alquila, fenila e

heteroarila são como descritos acima no sétimo conjunto de valores para R^8 para Fórmulas Estruturais (XIII) e (XIV).

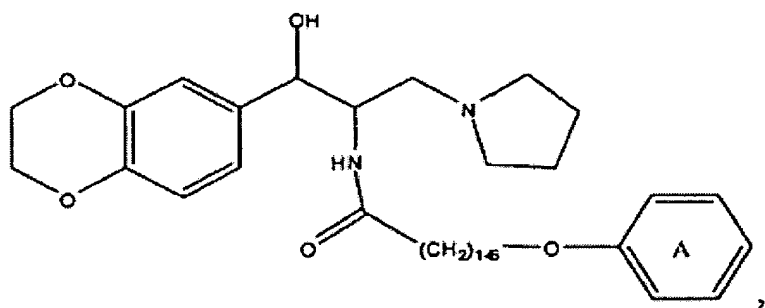
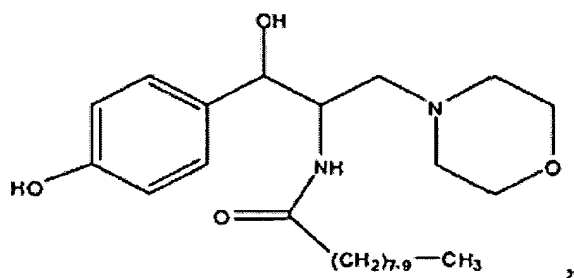
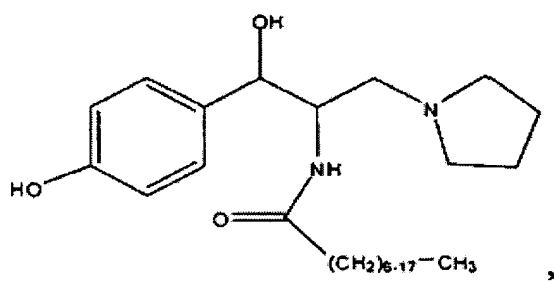
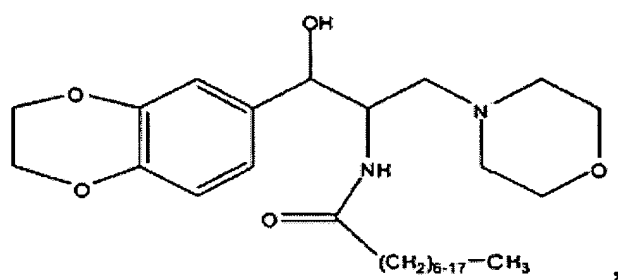
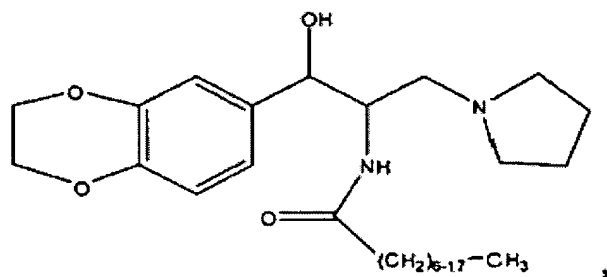
Para Fórmulas Estruturais (III) e (VIII), m é 1, 2 ou 3.

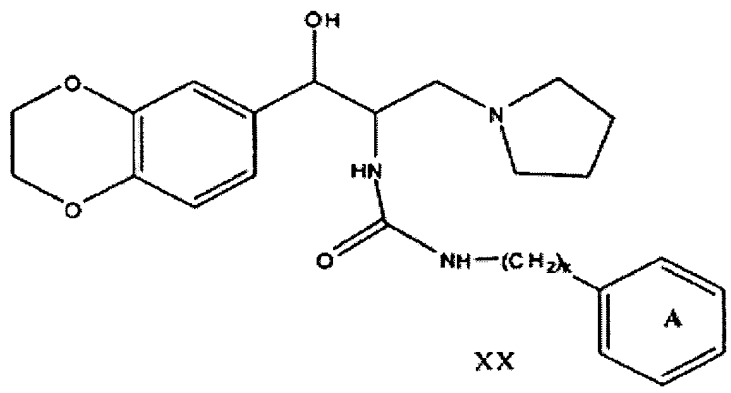
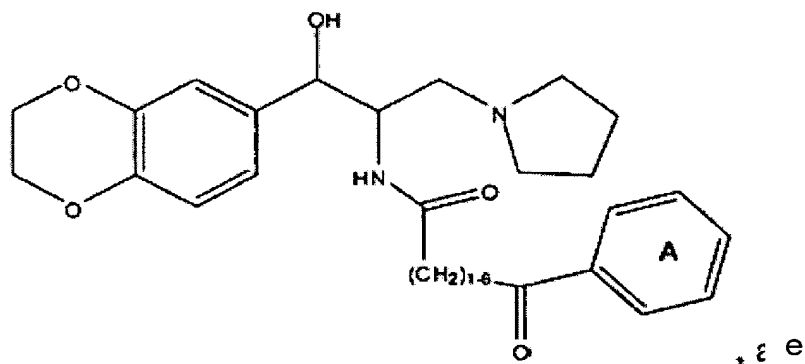
5 Para Fórmulas Estruturais (IX) e (X), cada n é independentemente 1, 2, 3, 4 ou 5. Especificamente, para Fórmula Estrutural (IX), n é 1, 2, 3 ou 4. Especificamente, para Fórmula Estrutural (X), n é 3, 4 ou 5.

10 Valores e valores preferenciais do resto das variáveis de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) são cada um, independentemente, como descrito acima no primeiro conjunto de valores para Fórmula Estrutural (I).

15 Em um nono conjunto, valores e valores preferenciais de cada um de Y , Q , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , Ar^1 , Ar^2 , e Ar^3 de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV) independentemente são como descritos acima para o primeiro conjunto, segundo conjunto, terceiro conjunto ou quarto conjunto de valores para as variáveis de Fórmula Estrutural (I). Valores e valores preferenciais das
20 variáveis remanescentes de Fórmulas Estruturais (H)-(XIV) cada independentemente são como descritos acima para o primeiro conjunto, segundo conjunto, terceiro conjunto, quarto conjunto, quinto conjunto, sexto conjunto, sétimo conjunto ou um oitavo conjunto de valores para as variáveis
25 de Fórmulas Estruturais (II)-(XIV).

Certos exemplos específicos de derivados de ceramidas que podem ser empregados na invenção são como segue:





e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde cada
 anel A é opcionalmente substituído por um ou mais
 substitutos selecionados do grupo que consiste de
 5 halogênio, alquila e alcoxi.

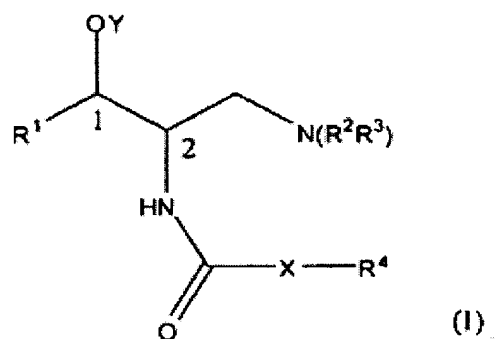
É entendido que quando qualquer composto é referido
 aqui pelo nome ou estrutura, solvatos, hidratos e
 polymorphs thereof são incluídos.

Os derivados de ceramidas divulgados aqui podem conter
 10 um ou mais centro quirais e/ou duplo vínculo e, portanto,
 existir como estereoisômeros, como isômeros de vínculo
 duplo (por exemplo, isômeros geométricos), enantiômeros,
 diastereoisômeros, ou quando os derivados de ceramidas são

representados aqui, sem indicar a estereoquímica, que é entendida estereomericamente como formas puras (por exemplo, geometricamente puro, enantiomericamente puro, ou diastereoisomericamente puro) e são misturas

5 estereoisoméricas abrangidas. Por exemplo, o composto representado pela Fórmula Estrutural (I) abaixo possui centros quirais 1 e 2. Assim, os derivados de ceramidas representados pela Fórmula Estrutural (I) incluem o estereoisômero (1R, 2R), (1R, 2S), (1S, 2R) ou (1S, 2S) e

10 suas misturas.



Em algumas modalidades específicas, os derivados de ceramidas representados pela fórmula estrutural (I) são (1R, 2R) estereoisômeros.

15 Como usado aqui, uma mistura racêmica significa cerca de 50% de um enantiômero e cerca de 50% de seu enantiômero correspondente em relação a todos os centros quirais da molécula.

Em algumas modalidades, os derivados de ceramida

20 representado pela Fórmula Estrutura (I) são estereoisômeros (1R, 2R).

Como aqui utilizado, uma mistura racêmica significa

cerca de 50% de um enantiômero e cerca de 50% do seu enantiômero correspondente relativo a todos os centros quirais da molécula.

Misturas enantioméricas e misturas diastereoméricas
5 podem ser resolvidas em seus componentes enantiômeros ou estereoisômeros por métodos bem conhecidos, tais como cromatografia de fase gasosa quiral, cromatografia líquida de alto desempenho de fase quiral, cristalizando o composto como um complexo de sal quiral, ou cristalização do
10 composto em um solvente quiral. Enantiômeros e diastereoisômeros podem também ser obtidos a partir de intermediários diastereomericamente ou intermediários enantiomericamente puro, reagentes e catalisadores bem conhecidos em métodos sintéticos assimétricos.

15 Quando a estereoquímica dos compostos divulgados é nomeada ou descrita por estrutura, é estereoisômero nomeado ou descrito é pelo menos, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% em peso em relação ao puro e outros estereoisômeros. Quando um único enantiômero é nomeado ou descrito por estrutura, o
20 enantiômero descrito ou nomeado é pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ou 99,9% opticamente puro. A porcentagem de pureza óptica, em peso, é a razão entre o peso do enantiômero sobre o peso do enantiômero mais o peso do seu isômero óptico.

Sais farmacêuticamente aceitáveis dos derivados de
25 ceramidas podem ser usados nos métodos divulgados aqui. Os derivados de ceramidas, que incluem um ou mais grupos amina básica podem formar sais farmacêuticamente aceitáveis com ácidos farmacêuticamente aceitáveis (s). Ácidos farmacêuticamente aceitáveis além de sais incluem sais de

ácidos inorgânicos (como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico nítrico e ácido sulfúrico) e de ácidos orgânicos (como ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, ácidos
5 glucônico, ácido glicólico, isetiônico, lático, lactobiônico, maleico, málico, metanossulfônico, succínico, p-toluenesulfônico e tartárico). Os derivados de ceramidas que incluem um ou mais grupos ácidos, como ácidos carboxílicos, podem formar sais farmaceuticamente
10 aceitáveis com base(s) aceitável(is). Sais básicos farmaceuticamente aceitável apropriados incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos (como sais de sódio e potássio) e sais de metal alcalino terroso (como o magnésio e cálcio).

15 O termo "halogênio", conforme usado aqui significa halogênio e inclui cloro, flúor, bromo e iodo.

Um "grupo alifático" é não aromático, composto exclusivamente de carbono e hidrogênio e, opcionalmente, contém uma ou mais unidades de insaturação, por exemplo,
20 ligações duplas e/ou triplas. Um grupo alifático pode ser de cadeia linear, ramificado ou cíclica. Quando cadeias lineares ou ramificadas, um grupo alifático contém tipicamente entre 1 e 20 átomos de carbonos, tipicamente entre 1 e 10 átomos de carbono, mais tipicamente entre 1 e
25 6 átomos. Quando cíclicas, um grupo alifático contém tipicamente entre 3 e 10 átomos de carbonos, mais tipicamente entre 3 e 7 átomos de carbono. Um "grupo alifático substituído" é substituído em um ou mais "átomos de carbono substituíveis". Um "átomo de carbono

substituível" em grupo alifático é um carbono em um grupo alifático que é ligado a um ou mais átomos de hidrogênio. Um ou mais átomos de hidrogênio podem ser opcionalmente substituídos com um grupo substituinte apropriado. Um

5 "grupo haloalifático" é um grupo alifático, como definido acima, substituído com um ou mais átomos de halogênio. Substitutos adequados em um átomo de carbono substituível de um grupo alifático são as mesmas para um grupo alquila.

O termo "alquila", usado sozinho ou como parte de uma

10 fração maior, como "alcóxi", "haloalquila", "arilalquila", "alquilamina", "cicloalquila", "dialquiamina", alquilamino, "dialquiamino", "alquilacarbonila", alcóxicarbonila" e semelhantes, como usados aqui, significa grupo alifático saturado, de cadeia linear, cíclica ou ramificada. Como

15 usado aqui, um grupo alquila C1-C6 é referido "alquila inferior". Da mesma forma, os termos "alcóxi inferior", "haloalquila inferior", "arilalquila inferior", "alquilamina inferior", "cicloalquilalquila inferior", "dialquiamina inferior", "alquiamino inferior",

20 "dialquiamino inferior", "alquilacarbonila inferior", "alcóxicarbonila inferior" incluem cadeias lineares e ramificadas, saturadas contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Em algumas modalidades específicas, o termo "alquila" usado sozinho ou como parte de uma fração maior, como "alcóxi",

25 "haloalquila", "arilalquila", "alquilamina", "cicloalquila", "dialquiamina", "alquilamino", "dialquiamino", "alquilcarbonila", "alcóxicarbonila" e semelhantes, independentemente se alquila C1-C10 ou, de forma alternativa, alquila C1-C6.

O termo "alcoxi" significa -O-alquila;
 "hidroxialquila" significa alquila substituída por
 hidroxí; "aralquila" significa alquila substituída por um
 grupo arila; "alcoxialquila" significa alquila substituída
 5 por um grupo alcoxi; "alquilamina" significa amina
 substituída por um grupo alquila; "cicloalquilalquila"
 significa alquila substituída por cicloalquila;
 "dialquilamina" significa amina substituída por dois grupos
 alquilas; "alquilcarbonólea" significa $-C(O)-R^*$, onde R^* é
 10 alquila; "alcoxicarbonólea" significa $-C(O)-OR^*$, onde R^* é
 alquila; e onde alquila é como definido acima.

Os termos "haloalquila" e "haloalcoxi" significam
 alquila ou alcoxi, como para o caso, substituídos por um ou
 mais átomos de halogênio. O termo "halogênio" significa F,
 15 Cl, Br ou I. De preferência o halogênio em uma haloalquila
 ou haloalcoxi é F.

O termo "grupo acila" significa $-C(O)R^*$, onde R^* é um
 grupo alquila ou grupo arila opcionalmente substituído (por
 exemplo, fenila opcionalmente substituída). R é de
 20 preferência um grupo alquila ou fenila não substituído.

Um "grupo alquileno" é representado por $-[CH_2]_z-$, onde
 z é um positivo inteiro, de preferência de um a oito, mais
 preferencialmente de um a quatro.

Um "grupo alquenileno" é um alquileno em que pelo
 25 menos um par de metilenos adjacentes são substituídos por -
 $CH=CH-$.

Um "grupo alquinileno" é um alquileno em que pelo
 menos um par de metilenos adjacentes é substituído por -
 $C\equiv C-$.

O termo "grupo arila" usado sozinho ou como parte de uma fração maior como em "arilalquila", "arilalcoxi", ou "ariloxialquila", significa anéis aromáticos carbocíclicos. O termo "grupo aromático carbocíclico" pode ser usado
5 alternadamente com os termos "arila", "anel arila" "anel aromático carbocíclico", "grupo arila" e "grupo aromático carbocíclico". Um grupo arila normalmente tem 6-14 átomos no anel. Um "grupo arila substituído" é substituído em qualquer um ou mais átomo substituível no anel. O termo
10 " C_{6-14} arila" como usado aqui significa um sistema de anel carbocíclico monocíclico, bicíclico ou tricíclico contendo de 6 a 14 átomos de carbono e inclui fenila, naftila, antracenila, 1,2-dihidronaftila, 1,2,3,4-tetrahidronaftila, fluorenila, indanila, indenila e similares.

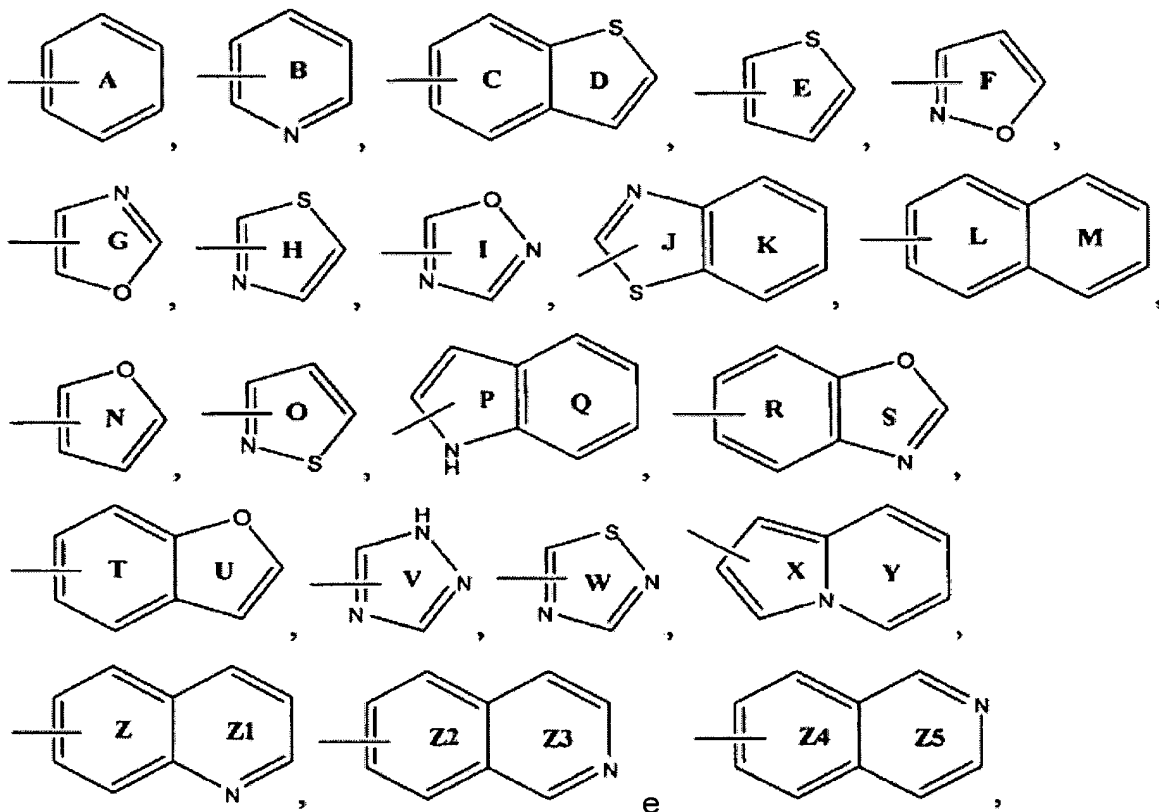
15 O termo "heteroarila", "heteroaromático", "heteroanel arila", "heterogruppo arila" e "grupo heteroaromático", usado sozinho ou como parte de uma fração maior como em "heteroarilalquila" ou "heteroarilalcoxi", se refere a grupos de anéis aromáticos com cinco a quatorze átomos no
20 anel selecionados de carbono e pelo menos um (tipicamente 1 - 4, mais tipicamente 1 ou 2) heteroátomos (por exemplo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre). Eles incluem anéis monocíclicos e anéis policíclicos em que um anel heteroaromático monocíclico é fundido a um ou mais outros
25 anéis aromáticos ou heteroaromáticos carbocíclicos. O termo "heteroarila de 5-14 membros" como usado aqui significa um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico contendo um ou dois anéis aromáticos e de 5 a 14 átomos dos quais, salvo especificação em contrário, um, dois, três,

quatro ou cinco são heteroátomos independentemente selecionados de N, NH, N(C]alquila), O e S.

Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos, por exemplo, para os grupos heteroarila representados por cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{10} , R^{21} , R^{22} , R^{30} , R^{32} , R^{40} , R^{42} , R^{50} , R^{52} , Ar^1 , Ar^2 e Ar^3 , incluem furanoila (por exemplo, 2-furanoila, 3-furanoila), imidazolila (por exemplo, N-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila), isoxazolila (por exemplo, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila), oxadiazolila (por exemplo, 2-oxadiazolila, 5-oxadiazolila), oxazolila (por exemplo, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila), pirazolila (por exemplo, 3-pirazolila, 4-pirazolila), pirrolila (por exemplo, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila), piridila (por exemplo, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila), pirimidinila (por exemplo, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila), piridazinila (por exemplo, 3-piridazinila), tiazolila (por exemplo, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila), triazolila (por exemplo, 2-triazolila, 5-triazolila), tetrazolila (por exemplo, tetrazolila) e tienila (por exemplo, 2-tienila, 3-tienila. Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos de seis membros contendo nitrogênio, por exemplo, para os grupos heteroarila representados por cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{10} , R^{21} , R^{22} , R^{30} , R^{32} , R^{40} , R^{42} , R^{50} , R^{52} , Ar^1 , Ar^2 e Ar^3 , incluem pirimidinila, piridinila e piridazinila. Exemplos de grupos heteroarila aromáticos policíclicos, por exemplo, para os grupos heteroarila representados por cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{10} , R^{21} , R^{22} , R^{30} , R^{32} , R^{40} , R^{42} , R^{50} , R^{52} , Ar^1 , Ar^2 e

Ar³, incluem carbazolila, benzimidazolila, benzotienila, benzofuranoila, indolila, quinolinila, benzotriazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, isoquinolinila, indolila, isoindolila, acridinila, ou
5 benzisoxazolila.

Tipicamente, os grupos arila e heteroarila representados por cada um de R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² e Ar³ são Grupos arila C6-C14 e heteroarila de 5-14 membros,
10 respectivamente. Exemplos específicos dos grupos arila e heteroarila, incluindo aqueles representados por cada um de R, R¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² e Ar³ cada independentemente incluem:



15 onde cada um dos anéis A-Z5 é opcionalmente e

independentemente substituído. Substitutos adequados para anéis A-Z5 são como descritos acima. Em uma modalidade específica, os grupos arila e heteroarila, incluindo aqueles representados por cada um de R, R¹, R¹, R², R³, R⁴,
 5 R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² e Ar³, incluem anéis monocíclicos A, B, E, F, G, H, I, N, O, V, e W, onde cada anel é opcionalmente e independentemente substituído.

Os grupos arila e heteroarila, incluindo aqueles
 10 representados por cada um de R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² e Ar³, podem ser opcionalmente substituídos. Em certas modalidades, os grupos arila e heteroarila são, cada um, opcionalmente substituídos de forma independente por um ou mais
 15 substitutos selecionados do grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, hidroxí, C₁₋₂₀ alquila, C₂₋₂₀ alquenila, C₂₋₂₀ alquinila, amino, C₁₋₂₀ alquilamino, C₁₋₂₀ dialquilamino, C₁₋₂₀ alcoxi, (C₁₋₁₀ alcoxi) C₁₋₂₀ alquila, C₁₋₂₀ haloalcoxi, (C₁₋₁₀ haloalcoxi) C₁₋₂₀ alquila e C₁₋₂₀
 20 haloalquila. Mais substitutos específicos para os grupos arila e heteroarila, incluindo aqueles representados por cada um de R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² e Ar³, incluem halogênio, nitro, ciano, hidroxí, C₁₋₁₀ alquila, C₂₋₁₀ alquenila, C₂₋₁₀
 25 alquinila, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, C₁₋₁₀ dialquilamino, C₁₋₁₀ alcoxi, alquila, C₁₋₁₀ haloalcoxi, (C₁₋₆ haloalcoxi)C₁₋₁₀ alquila e C₁₋₁₀ haloalquila. Substitutos mais específicos incluem C₁₋₁₀ alquila, -OH, C₁₋₁₀ alcoxi, C₁₋₁₀ haloalquila, halogênio, C₁₋₁₀ haloalcoxi, amino, nitro e ciano.

O termo "grupo heterocíclico não aromático", usado sozinho ou como parte de uma fração maior como em "grupo heterociclaalquila não aromático", se refere a sistema de anéis não aromáticos dezoito tipicamente cinco a doze membros, de preferência cinco a sete, em que um ou mais anéis de carbono, de preferência um ou dois, são, cada um, substituídos por um heteroátomo tal como N, O, ou S. Um grupo heterocíclico não aromático pode ser monocíclico ou bicíclico fundido. Um "grupo heterocíclico não aromático contendo nitrogênio" é grupo heterocíclico não aromático com pelo menos um átomo de nitrogênio no anel.

Exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos incluem (tetrahidrofuranoila (por exemplo, 2-tetrahidropiranila, 3-tetrahidropiranila, 4-tetrahidropiranila), [1,3]-dioxalanila, [1,3]-ditiolanila, [1,3]-dioxanila, tetrahidrotienila (por exemplo, 2-tetrahidrotienila, 3-tetrahidrotieneyl), azetidinila (por exemplo, N-azetidinila, 1-azetidinila, 2-azetidinila), oxazolidinila (por exemplo, N-oxazolidinila, 2-oxazolidinila, 4-oxazolidinila, 5-oxazolidinila), morfolinila (por exemplo, N-morfolinila, 2-morfolinila, 3-morfolinila), tiomorfolinila (por exemplo, N-tiomorfolinila, 2-tiomorfolinila, 3-tiomorfolinila), pirrolidinila (por exemplo, N-pirrolidinila, 2-pirrolidinila, 3-pirrolidinila) piperazinila (por exemplo, N-piperazinila, 2-piperazinila), piperidinila (por exemplo, N-piperidinila), 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila), tiazolidinila (por exemplo, 4-tiazolidinila), diazolonila e N-substituído diazolonila. O

projetoation "N" on N-morfolinila, N-tiomorfolinila, N-pirrolidinila, N-piperazinila, N-piperidinila e similares indica que o grupo heterocíclico não aromático é ligado ao resto da molécula no átomo do anel de nitrogênio.

5 Os derivados de ceramida divulgados aqui podem ser preparados por processos análogos àqueles estabelecidos na técnica, por exemplo, nas Patentes US 5,849,326; US 5,916,911; US 6,255,336; US 7,148,251; US 6,855,830; US 6,835,831 ; e na Patente Provisória US 60/932,370, de 31 de
10 maio de 2007, cujos ensinamentos totais são incorporados aqui por referência. Nota-se que como definições de termos fornecidas aqui prevalecem sobre aquelas das referências incorporadas aqui por referência.

Os derivados de ceramida divulgados aqui ou seus sais
15 podem ser administrados por uma rota apropriada. Rotas adequadas de administração incluem, entre outras, oralmente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intradermicamente, transdermicamente, retalmente, sublingualmente, intravenosamente, bucalmente
20 ou via inalação. Tipicamente, os compostos são administrados oralmente ou intravenosamente.

Como usado aqui um "sujeito" é um mamífero, de preferência um ser humano, mas pode ser também um animal necessitando de tratamento veterinário, tal como um animal
25 de estimação (por exemplo, cachorros, gatos, e similares), um animal de fazenda (por exemplo, vacas, ovelhas, porcos, cavalos, e similares) ou um animal de laboratório (por exemplo, ratos, camundongos, porquinho da índia, e similares). Sujeito e paciente são usados alternadamente.

"Tratamento" ou "tratando" se refere a tratamento terapêutico e profilático.

Uma quantidade efetiva de um derivado de ceramida divulgado depende, em cada caso, de vários fatores, por exemplo, de idade saudável, gênero, tamanho e condição do
5 sujeito a ser tratado, do modo de administração pretendido, e da capacidade do sujeito de incorporar a forma de dosagem pretendida, dentre outros. Uma quantidade efetiva de um agente ativo é uma quantidade suficiente para ter o efeito
10 desejado para a condição tratada, o que pode ser tratamento de um estado doente ativo ou inibir de forma profilática o estado doente ativo de aparecer ou progredir. Por exemplo, uma quantidade efetiva do composto para tratar doença renal policística é a quantidade do composto que resulta em um
15 retardo no progresso da doença renal policística, uma reversão do estado da doença renal policística, a inibição de formação de novos cistos (inibição parcial ou completa de cistogênese), uma redução na massa cística, uma redução no tamanho e número de cistos, e/ou uma redução na
20 severidade dos sintomas associados com a doença renal policística.

Tipicamente, os derivados de ceramidas divulgados aqui são administrados para um período de tempo suficiente para alcançar o efeito terapêutico desejado. Quantidades
25 efetivas dos derivados de ceramidas divulgados tipicamente variam entre 0.001 mg/kg por dia e 500 mg/kg por dia, tal como entre 0.1 e 500 mg/kg de peso corporal por dia, entre 0.1 e 100 mg/kg de peso corporal por dia ou entre 0.01 mg/kg por dia e 50 mg/kg por dia. Os derivados de ceramidas

divulgados podem ser administrados de forma contínua ou em intervalos de tempo específicos. Por exemplo, os derivados de ceramidas podem ser administrados 1, 2, 3, ou 4 vezes ao dia, tal como, por exemplo, um regime de dosagens diárias ou duas vezes ao dia. Testes comercialmente disponíveis podem ser empregados para determinar variações de dosagem ideais e/ou horários para administração. Por exemplo, testes para medir níveis de glicose no sangue estão comercialmente disponíveis (por exemplo, OneTouch®Ultra®, Lifescan, Inc. Milpitas, CA). Kits para medir níveis de insulina humana estão também comercialmente disponíveis (Linco Research, Inc. St. Charles, MO). Adicionalmente, doses eficazes podem ser extrapoladas de curvas de resposta à dosagem obtida de modelos animais (ver, por exemplo, Comuzzie et al, *Obes. Res.* 11 (1):75 (2003); Rubino et al., *Ann. Surg.* 240(2):389 (2004); Gill-Randall et al, *Diabet. Med.* 21 (7):759 (2004), cujos ensinamentos são todos incorporados aqui por referência). Doses terapeuticamente eficazes obtidas em um modelo animal podem ser convertidas para uso noutro animal, incluindo seres humanos, usando fatores de conversão conhecidos na técnica (ver, por exemplo, Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports* 50(4):219 (1996), cujos ensinamentos são todos incorporados aqui por referência) e Tabela A abaixo para fatores de área de superfície de dosagem equivalentes.

De	Camundongo (20g)	Rato (150g)	Macaco (3,5kg)	Cachorro (8kg)	Humano (60kg)
Para: Camundongo	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{12}$
Para: Rato	2	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{7}$
Para: Macaco	4	2	1	$\frac{3}{5}$	$\frac{1}{3}$
Para: Cachorro	6	4	$\frac{3}{5}$	1	$\frac{1}{2}$
Para: Humano	12	7	3	2	1

Tipicamente, como composições farmacêuticas dos derivados de ceramidas divulgados aqui podem ser administradas antes ou depois de uma refeição, ou com uma refeição. Como usado aqui, "antes" ou "depois" de uma
5 refeição é tipicamente em duas horas, de preferência em uma hora, mais preferencialmente em trinta minutos, mais preferencialmente em dez minutos de começar ou terminar uma refeição, respectivamente.

Em uma modalidade, o método da presente invenção é uma
10 monoterapia onde os derivados de ceramidas divulgados são administrados sozinhos. Assim, nesta modalidade, o derivado de ceramidas é o único ingrediente farmaceuticamente ativo sendo administrado para o tratamento de PKD.

Noutra modalidade, o método da invenção é uma co-
15 terapia com outras drogas farmaceuticamente ativas. Os derivados de ceramidas divulgados são coadministrados simultaneamente como uma forma de dosagem única ou consecutivamente como formas de dosagem separadas com outros agentes que aliviam sintomas e/ou complicações
20 associados com PKD. Os sintomas associados com PKD incluem dores, dores de cabeça, infecções do trato urinário e pressão arterial alta. Exemplos de agentes que podem ser co-administrados com os compostos da invenção incluem, entre outros, medicamentos de balcão para dor,
25 antibióticos, antimicrobianos, diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas de angiotensina II tal como losartan, e bloqueadores de canal de cálcio tal como diltiazem. Exemplos de medicamentos para dor incluem paracetamol,

aspirina, naproxeno, ibuprofeno e inibidores de COX-2 seletivos tais como rofecoxib, celecoxib e valdecoxib. Exemplos de antibióticos e antimicrobianos incluem cefalosporinas, derivados de penicilina, ciprofloxacina
5 aminoglicosidase, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, ampicilina, gentamicina, sulfametoxazola, trimetoprim e ciprofloxacina, estreptomicina, rifamicina, anfotericina B, griseofulvina, cefalotina, cefazolina, fluconazola, clindamicina, eritromicina, bacitracina,
10 vancomicina e ácido fusídico. Exemplos de diuréticos tiazídicos incluem bendroflumetiazida, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, metolazona, politiazida, quinetazona e triclorometiazida. Exemplos de inibidores da enzima
15 conversora de angiotensina incluem benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril e trandolapril.

Composições farmacêuticas dos derivados de ceramidas divulgados opcionalmente incluem um ou mais carreadores
20 farmacêuticamente aceitáveis e/ou seus diluentes, tais como lactose, amido, celulose e destrose. Outros excipientes, tais como agentes flavorizantes; edulcorantes; e conservantes, tais como metila, etila, propila e butil parabenos, podem também ser incluídos. listas mais
25 completas de excipientes adequados podem ser encontrados em Handbook of Pharmaceutical Excipientes (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)).

Os carreadores, diluentes e/ou excipientes são "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com outros

ingredientes da composição farmacêutica e não deletério ao seu recipiente. Uma vez que composições farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos adequados conhecidos por aquele versado. Em geral, como composições farmacêuticas são preparadas por associar íntima e uniformemente os compostos divulgados aqui com os carreadores, diluentes e/ou excipientes e então, caso necessário, dividir o produto em suas unidades de dosagem.

As composições farmacêuticas dos derivados de ceramidas divulgados podem ser formuladas como um comprimido, sachê, pasta, formulação de alimentos, pastilha, cápsula, elixir, suspensão, xarope, wafer, ou goma mastigável. Uma formulação de xarope geralmente vai consistir de uma suspensão ou solução dos compostos da invenção descrita aqui ou sal em um carreador líquido, por exemplo, etanol, glicerina ou água, com um agente flavorizante ou corante. Onde a composição está na forma de um comprimido, um ou mais carreadores farmacêuticos rotineiramente usados para preparar formulações sólidas podem ser empregados. Exemplos de tais carreadores incluem estearato de magnésio, amido, lactose e sucrose. Quando a composição está na forma de a cápsula, o uso de enapsulamento de rotina é geralmente adequado, por exemplo, usando os carreadores previamente mencionados em uma cápsula de gelatina dura. Quando a composição está na forma de a cápsula de gelatina dura, os carreadores farmacêuticos rotineiramente usados para preparar dispersões ou suspensões podem ser considerados, por exemplo, gomas

mastigáveis, celulosos, silicatos ou óleos, e são incorporados em uma cápsula de gelatina dura.

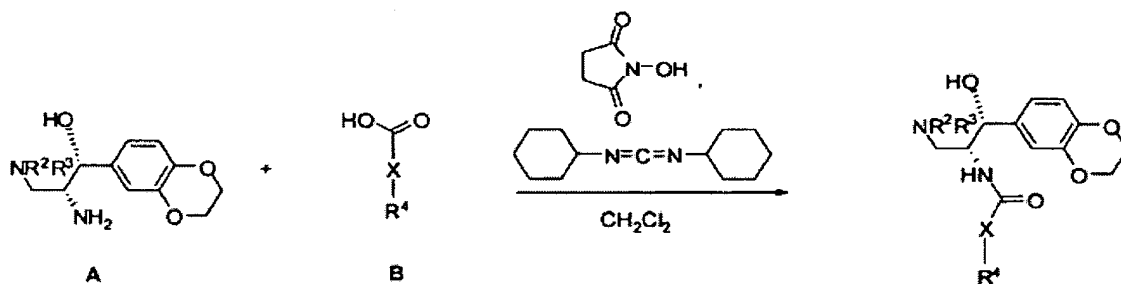
Apesar de a descrição acima ser direcionada para rotas de administração oral de composições farmacêuticas
5 consistentes com modalidades da invenção, é entendido por aquele versado na técnica que outros modos de administração usando veículos ou carreadores convencionalmente empregados e que são inertes em relação aos compostos da invenção podem ser utilizados para preparar e administrar
10 composições farmacêuticas. Por exemplo, como composições farmacêuticas da invenção podem também ser formuladas para administração retal como um supositório ou enema de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais tal como manteiga de cacau ou outros
15 glicerídeos. E também, as composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas para injeção, ou para administração transdérmica ou transmucosal. Ilustrações de vários modos de métodos de administração, veículos e carreadores são aqueles descritos, por exemplo, em
20 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990), cuja divulgação é incorporada aqui por referência.

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos que não intencionam ser limitantes de qualquer maneira.

EXEMPLIFICAÇÃO

25 Exemplo 1. Síntese de Derivados de ceramidas: Métodos gerais para a preparação de Análogos de amida

Exemplo 1A. Rota sintética 1



(Esquema 1)

Método 1

Uma mistura do composto A (1 mmol), tal como (IR, 2R)-
 5 2-amino-1-(2,3- dihidrobenzo [β] [1,4]dioxin-6-il)-3-
 (pirrolidin-1-il)propan-1-ol, um ácido (Composto B, 1.2
 mmol), DCC (diciclohexilcarbodiimida, 1.2 mmol) e HOBT (1 -
 hidroxí benzotriazola, 1.2 mmol) foi dissolvida em CH₂Cl₂
 (5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente e
 10 monitorada por TLC (cromatografia em camada delgada) para
 conclusão. Depois da conclusão, a mistura foi filtrada e
 purificada por cromatografia em coluna usando, por exemplo,
 uma mistura de (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH).

Método 2

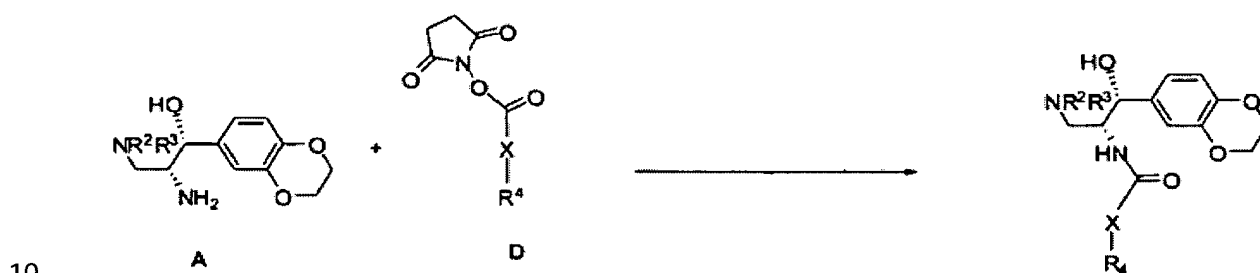
15 Uma mistura do composto A (1 mmol), tal como (IR, 2R)-
 2-amino-1-(2,3- dihidrobenzo[β] [1,4]dioxin-6-il)-3-
 (pirrolidin-1-il)propan-1-ol, um ácido (Composto B, 1.2
 mmol) e DCC (diciclohexilcarbodiimida, 1.2 mmol) foi
 dissolvida em CHCl₃ (5 ml). A mistura foi colocada no
 20 reator de microondas (T = 120°C, tempo = 1min) e foi então
 filtrada e purificada por cromatografia em coluna usando,
 por exemplo, uma mistura de (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH).

Método 3

Uma mistura do composto A (1 mmol), tal como (IR, 2R)-

2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol, um cloreto do ácido do composto B, 1.2 mmol) e K_2CO_3 (2 mmol) foi suspensa em THF (5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente e monitorada por TLC para conclusão. Depois conclusão, a mistura foi filtrada e purificada por cromatografia em coluna usando, por exemplo, uma mistura de $(CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH)$.

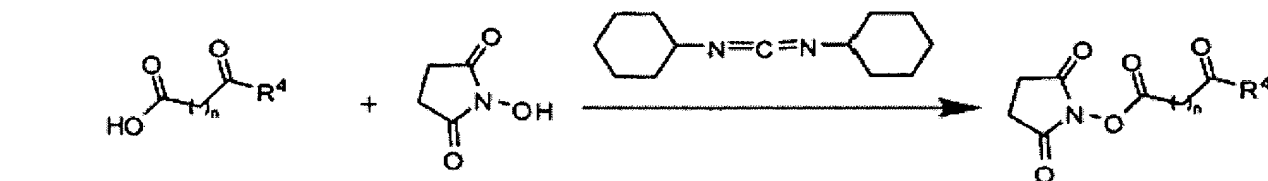
Exemplo 1B. Rota sintética 2



(Esquema 2)

Composto A, tal como (IR, 2R)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4] dioxin- 6-il)-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol, foi acoplado com uma variedade ésteres de de N-hidroxissuccinamida (Composto D preparado de acordo com o método abaixo) em cloreto de metileno sob uma atmosfera de nitrogênio, por exemplo, por 18 a 24 horas dependendo do éster usado.

Preparação de ésteres de de N-hidroxissuccinamida



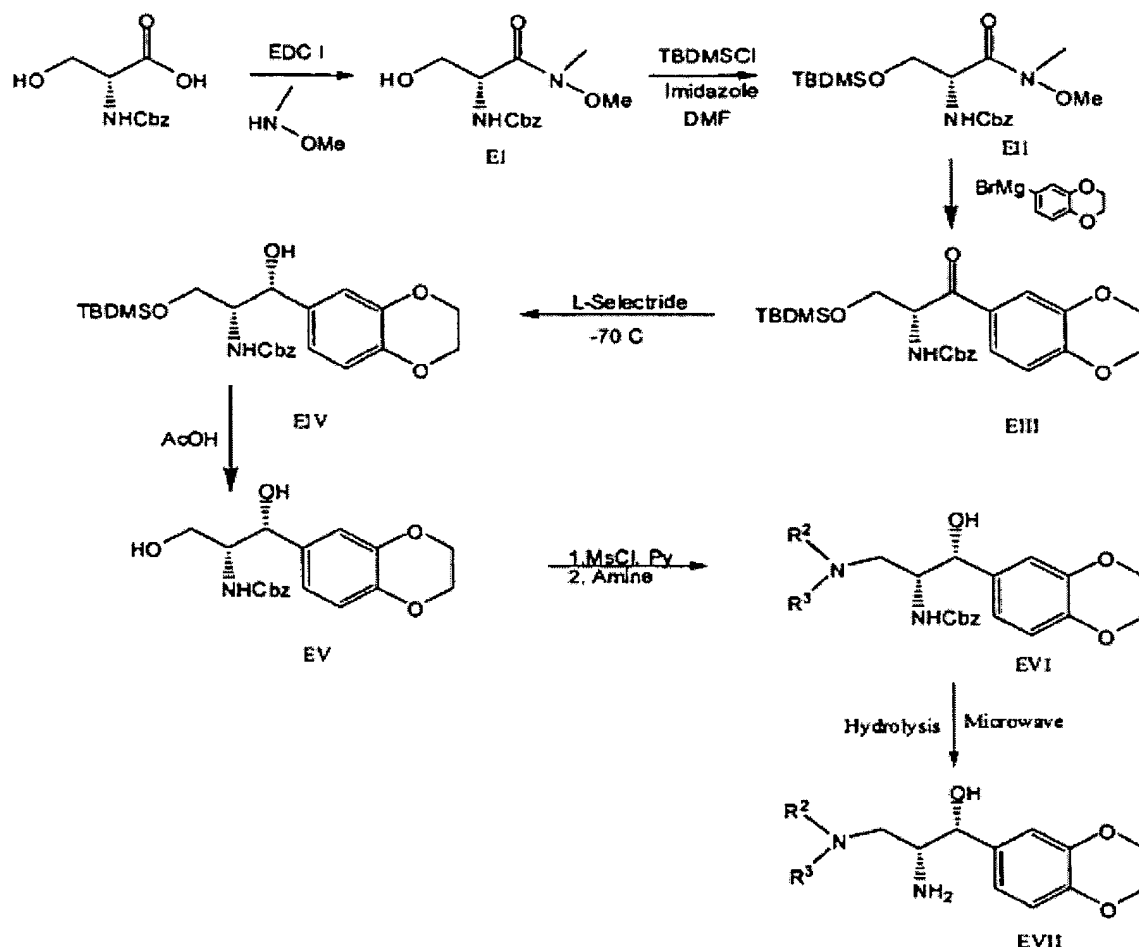
(Esquema 3)

Vários ácidos mono- e di-cetos foram acoplados com N-hidroxisuccinamida na presença de N, N¹-diciclohexilcarbodiimida em acetato de etila sob uma atmosfera de nitrogênio por 18 horas. Os produtos foram
5 filtrados para remover o diciclohexilureia. A identidade destes ésteres foi confirmada por ¹H NMR e o material bruto foi então usado na preparação de análogos de amida sem purificação extra.

Exemplo 1C. Preparação do composto A dos Esquemas 1 e

10 2

(1 R, 2R)-2-amino-1-(2,3 -dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-il)-3 -pirrolidin-1-il- propan-1-ol foi preparado por de acordo com a preparação do intermediário 4 de US 5,855,830, cujos ensinamentos são todos incorporados aqui por
15 referência. Uma rota sintética geral para preparar o composto A com vários -NR²R³ é descrita no Esquema 4 abaixo.



(Esquema 4)

Preparação de EII: (R) -benzil 3, 8, 8, 9, 9-pentametil-4-oxo-2, 5-dioxa-S-aza-S-siladecan-3-ilcarbamato

Imidazola (1.8 g, 26.5 mmol) foi adicionada à solução de (R)-benzil 3-hidroxi-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (3 g, 10.6 mmol) em DMF (dimetil formamida, 15 mL) seguido por TBDMSiCl (cloreto de tert-butildimetilsilil, 2.4 g, 15.95 mmol). a reação foi agitada por 12 hrs em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio e foi apagada com cloreto de amônio aquoso (100

ml). a camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno (200 mL) e acetato de etila (100 mL) e as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura e cuma vez quentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna
 5 usando 10% EtOAc (acetato de etila)-hexanos para produzir um óleo (3 g, 74% rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 0 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 3.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.8 (broad s, 1H), 5.1 (q, 2H), 5.7 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

10 Preparação de EIII: (R)-benzil 3-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(2.3- dihidrobenzo [β] F 1 ,41 dioxin-6-il-1-oxopropan-2-ilcarbamato.

Brometo de (2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)magnésio (26 g, 78 mmol) dissolvido em 40 mL de THF
 15 (tetrahidrofurano) sob uma atmosfera de nitrogênio foi resfriada a -70°C e (R)-benzil 3,8,8,9,9-pentametil-4-oxo-2,7-dioxa-3-aza- 8-siladecan-5-ilcarbamato (12.3 g, 31mmol) dissolvido em THF (13 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada para resfriar a -15°C e
 20 deixada para reagir por 12 hrs, seguido por agitação em temperatura ambiente por 2 hrs. Depois de resfriar, a mistura de reação a -40°C foi apagada usando cloreto de amônio aquoso e a camada aquosa foi extraída com EtOAc, seca sobre sulfato de magnésio e cuma vez quentrada. O
 25 produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando 25% EtOAc-hexanos para produzir o produto puro (13 g, 88% rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 0 (d, 6H), 0.9 (s, 9H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.1 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7.4-7.7 (m,

7H).

Preparação de EIV: benzil (IR. 2RV3-(tert-butildimetilsililoxi)-1,2,3-dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato.

5 (R)-benzil 3-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (3.1g, 6.6 mmol) foi dissolvido em THF (25 ml) e resfriado a -70°C sob atmosfera de nitrogênio. L Selectride (13.2 ml de IM solução em THF, 13mmol) foi
10 adicionado gota a gota enquanto a temperatura foi mantida em -70°C. Depois 1 hora, a reação foi apagada com a IM solução aquosa de tartarato de potássio (13 ml) e extraída com EtOAc. a camada orgânica foi evaporada e o produto foi purificado por cromatografia em coluna usando 2.5%EtOAc-
15 2%acetona-cloreto de metileno. O diastereômero desejado foi obtido em 80% rendimento (2.5 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 0 (d, 6H), 0.9 (s, 9H), 3.5 (broad s, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.9 (broad s, 1H), 5.0 (d, 2H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

20 Preparação de EV: benzil HR, 2RV1-(2.3-dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-1.3-dihidroxipropan-2-ilcarbamato.

Benzil (1R,2R)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato (0.5g) foi dissolvido em uma mistura de 4 ml de Ácido acético/THF/ água (3/1/1) e deixado para agitar durante a noite. O bruto foi evaporado e o produto azeotropicalmente seco com EtOAc (10 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando 50%EtOAc-

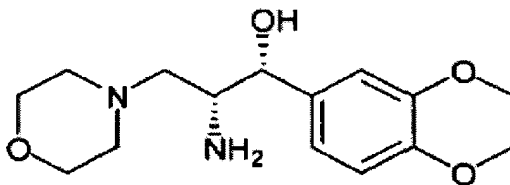
hexano. O produto puro foi obtido em 74% rendimento (0.28 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.4-3.8 (m, 4H), 4.1 (broad s, 4H), 4.8 (s, 1H), 4.9 (broad s, 2H), 5.7 (broad s, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

5 Procedimento geral para preparação de EVI e EVII

Benzil (IR, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1,3-dihidroxipropan-2-ilcarbamato foi dissolvido em excesso de piridina, resfriado em -15°C e um equivalente de cloreto de metanosulfonila foi adicionada à mistura. A
 10 mistura foi agitada por cerca de meia hora, e dez equivalentes de amina foram adicionados. A mistura de reação foi deixada para amornar em temperatura ambiente e então aquecido a 50°C durante a noite. O bruto foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em
 15 coluna usando uma mistura de metanol/cloreto de metileno/hidróxido de amônio. O composto puro EVI foi então desprotegido por hidrólise em microondas, usando NaOH aquoso (40% em peso)/solução de metanol como solvente e a mistura aquecida a 150°C por cerca de 15 minutos para
 20 produzir as aminas livres de tipo EVI. O produto final foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando uma mistura de metanol/cloreto de metileno/hidróxido de amônio.

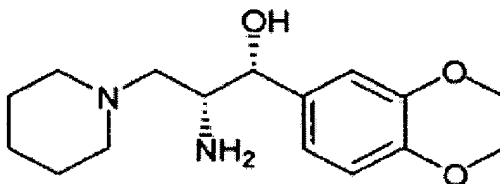
Exemplos de compostos E VII

25 i) (IR, 2RV2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il-3-morpholinopropan-1-ol.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.3 (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 4.2 (s, 4H), 4.4 (d, 1H), 6.5-6.9 (m, 3H); MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ m/z 294.8 [M+H].

ii) (1 R, 2RV2-amino-1-(2,3 -dihidrobenzo Fβi [1,4]dioxin-6-il-3 -(piperidin- Iz vPpropan-1-ol.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (broad s, 2H), 1.7 (m, 4H), 2.2-2.6 (m, 6H), 3.2 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.5 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 3H).

Exemplo ID. Preparação de Ácidos fenoxi propiônicos substituídos para Composto B no Esquema 1

Exemplo ID1: Preparação de ácido 3 -(4-metoxifenoxi)propionitrila (1).

i) 3-(4-metoxifenoxi)propionitrila (1).

Uma amostra de 740 g (5.96 mol, 1 eq.) de 4-metoxifenol foi carregada em um frasco de 3 pescoços de 5L sob nitrogênio. Triton B (50 mL de a 30% em peso. solução

em metanol) foi carregado no frasco, e agitação iniciou via um agitador superior. Acrilonitrila (2365 mL, 35.76 mol, 6 eq.) foi então no frasco de reação em uma única porção, e a mistura de reação aquecida a 78°C por 36 h.

5 Análise HPLC indicou que a reação foi completa neste ponto. Solventes foram removidos via evaporação rotatória, e o óleo resultante foi perseguido com tolueno para remover excesso de acrilonitrila. O material bruto foi recristalizado com TBME (/erf-butil metil éter) 10 volumes

10 relativo ao peso bruto), e seco em um forno em vácuo para produzir 945 g de 1 como cristais brancos (Rendimento: 89.48 %). ¹H NMR (450 MHz, CDCl₃): δ = 2.72 (t, 2 H; CH₂CN); δ = 3.83 (s, 3 H; OCH₃); δ = 4.05 (t, 2H; OCH₂); δ = 6.70 (m, 4H; Ar-H); ¹³C NMR (112.5 MHz, CDCl₃): d = 18.843

15 (CH₂CN); 55.902 (OCH₃); 63.699 (OCH₂); 114.947 (CH₃OCCH); 116.183 (CH₂OCCH); 117.716 (CN); 151.983 (CH₃OC); 154.775 (CH₂OQ.

ii) ácido 3-(4-metoxifenoxi)propiónico (2).

945 g (5.34 mol, 1 eq.) de uma amostra de 1 (3-(4-metoxifenoxi)propionitrila (I)) foram carregados em um

20 frasco de 22 L de fundo redondo equipado com um agitador superior sob N₂. Aos sólidos agitados, 4 L de HCl cuma vez quentrado foram lentamente adicionados, seguido por 2 L de H₂O. A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 3,5 h,

25 nesse ponto a reação foi completa por análise HPLC. A reação foi resfriada em 10 °C por adição de gelo à mistura de reação, e foi filtrada. Os sólidos secos resultaram em 920 g de bruto 2. O material bruto foi dissolvido em 5 L de carbonato de sódio 6% em peso. (tal que pH = 9), e 2 L de

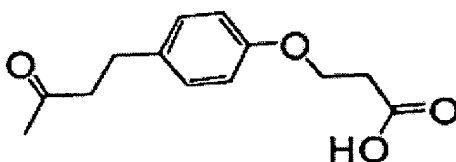
DCM (diclorometano) foram adicionados ao frasco de reação. Depois de agitar vigorosamente, a camada orgânica foi separada e descartada via um funil de separação, e a camada aquosa carregada de volta no frasco de 22 L. O pH da camada

5 aquosa foi cuidadosamente ajustado a 4.0, por adição lenta de 6 M HCl. Os sólidos precipitados foram filtrados, e secos em um forno em vácuo para produzir 900 g de 2 como um sólido branco (Rendimento: 86.04 %). ^1H NMR (450 MHz, CDCl_3); δ = 2.78 (t, 2H; CH_2COOH); 3.70 (s, 3H; OCH_3); 4.18

10 (t, 2H; OCH_2); 6.78 (m, 4 H; Ar- H); ^{13}C NMR (112.5 MHz, CDCl_3); δ = 34.703 (CH_2COOH); 55.925 (OCH_3); 64.088 (OCH_2); 114.855 (CH_3OCCH); 115.984 (CH_2OCCH); 152.723 (CH_3OQ); 154.302 (CH_2OQ); 177.386 (COOH).

Exemplo 1D2: Preparação de ácido 3 - (4 - (3 - oxobutil)fenoxi)propanóico

15



Etapa 1 : uma mistura de 4-(p-hidroxifenol)-2-butano (1.032 g), triton B (400 μL), acrilonitrila (4 mL) e MeOH (0.8 mL) foi aquecida a 70 $^{\circ}\text{C}$ por 20 horas. A mistura foi

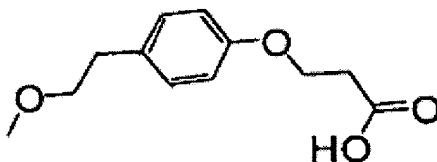
20 resfriada em temperatura ambiente e o solvente foi removido à secura. 3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanonitrila foi obtida como um sólido branco (0.572 g) depois da purificação por cromatografia em coluna usando acetato de etila/hexano.

Etapa 2: 3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanonitrila

25 (0.478g) foi suspenso em HCl (37%, 5 mL) e colocado no

reator de microondas ($T = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 min). A mistura foi vertida em água gelada (20 g), filtrada, e o sólido foi lavado com água (2 X 5 mL). Depois de purificado por cromatografia em coluna usando uma mistura de cloreto de metileno/metanol, ácido 3-(4-(3-oxobutil)fenoxi)propanóico
 5 foi obtido como um sólido branco (0.3 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 2.2 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 2.85 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H).

Exemplo 1D3: Preparação de ácido 3-(4-(2-metoxiethyl)fenoxi')propanóico
 10



15

Etapa 1: uma mistura de 4-(2-metoxi etila) fenol (1.547g, 10.3 mmol), tert-butil éster de ácido propiônico (1.367g, 10.8 mmol) e N-metil morfolina (1.18 mL, 10.8 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente
 20 por 24 horas. A mistura foi absorvida em SiO_2 (20 g) e purificada por cromatografia em coluna usando uma mistura de cloreto de metileno/hexano. O produto foi obtido como uma mistura dois para um de (E)/(Z)-tert-butil 3-(4-(2-metoxietila)fenoxi)acrilato isômeros (2.0 g).

25 Etapa 2: (E)/(Z)-tert-butil 3-(4-(2-metoxietila)fenoxi)acrilato (0.57 g) foi suspenso em uma mistura de THF (5 mL)/HCl (2 M, 5 mL) e colocado no reator de microondas ($T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 sec). THF foi removido por evaporação rotatória e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2

(10 mL). Ácido (E)/(Z)-3-(4-(2-metoxietila)fenoxi)acrílico foi obtido como um sólido branco depois da purificação por cromatografia em coluna usando uma mistura de hexano/acetato de etila.

5 Etapa 3: (E)/(Z)-3-(4-(2-metoxietila)fenoxi)acrílico ácido (0.3 g) foi dissolvido em EtOH (10 mL) e Pd/C (5 %, degussa tipo E101, 40 mg) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada em pressão atmosférica por 2 horas e então filtrada e o solvente removido à secura. Depois da
10 purificação por cromatografia em coluna usando uma mistura de hexano/acetato de etila, 3-(4-(2-metoxietila)fenoxi)propanóico ácido foi obtido como um sólido branco (0.236 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 2.85 (t, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.85 (d,
15 2H), 7.1 (d, 2H).

Exemplo 1D4: Preparação de ácido 3-(4- π -metilbutanoil)fenoxi)propanóico

Etapa 1 : ácido 3-fenoxipropiônico (5.0 g, 30 mmol) foi dissolvido em MeOH
20 (12 mL) e H_2SO_4 (18 M, 3 gotas) foi adicionada. A mistura foi colocada no reator de microondas (T: 140 $^\circ\text{C}$, t: 5 min). O solvente foi evaporado, a mistura foi particionada em EtOAc (30 mL) e NaOH (2N, 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada, e evaporada para
25 produzir metil 3-fenoxipropanoato (5.0 g, 27.7 mmol, 92.5%).

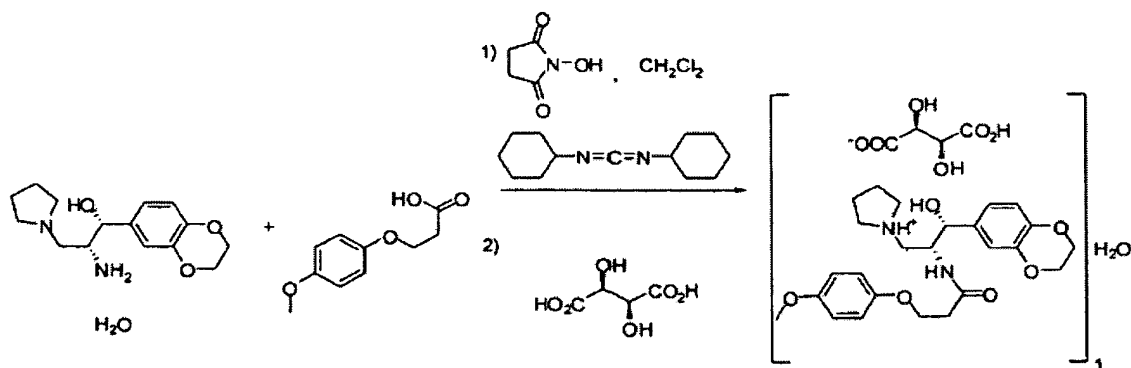
Etapa 2: cloreto de alumínio (1.1 g, 8.34 mmol) foi adicionado à solução fria (0 $^\circ\text{C}$) de de metil 3-fenoxipropanoato (1.0 g, 5.56 mmol) e cloreto de tert-

butilacetil (1.25 mL, 8.34 mmol) em CH_2Cl_2 (9 mL) e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura foi evaporada e o resíduo foi diluído com EtOAc (30 mL) e então lavado com água (2 X 20 mL). A fase orgânica foi
 5 removida e purificada com cromatografia em sílica usando de um gradiente de hexanos/EtOAc (100:0→ 0:100) para produzir metil 3-fenoxipropanoato (600 mg, 2.27 mmol, 40%).

Etapa 3: a solução de metil 3-fenoxipropanoato (200 mg, 0.76 mmol) em 2 mL de HCl (37%) foi colocada em a
 10 reator de microondas (T: 120 °C, t: 5 min). A mistura foi vertida em água gelada (2g) e lavada com EtOH (3 X 10 mL). A fase orgânica foi combinada e evaporada. O produto bruto foi purificado com cromatografia em sílica gel usando de um gradiente de hexanos/EtOAc (100:0→ 0:100) para produzir
 15 ácido 3-(4-(3-metilbutanoil)fenoxi)propanóico (120 mg, 0.48 mmol, 63%).

Exemplo E. Preparação de Análogos de amida

Exemplo 1E1. Preparação de Hemi-Hidrato do composto
163 N-[2-Hidroxi-2-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-
 20 pirrolidin-1-ilmetil-etilal-3-(4- metoxi-fenoxi)-
propionamida

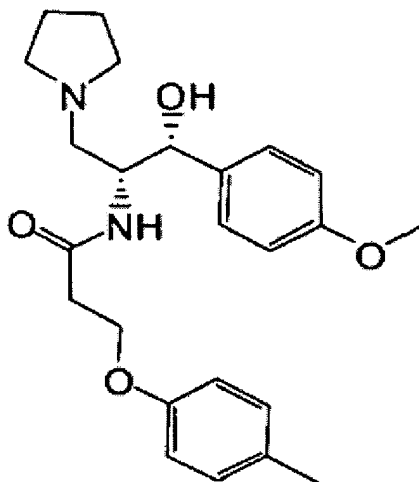


(Esquema 1A)

Composto 163 foi preparado seguindo o Esquema 1A acima. Ácido 3-(4- metoxifenoxi)propanóico (ver Exemplo 1D1, 34.47g, 169mmol, 96% puroza por HPLC), DCC (34.78g, 5 169 mmol) e N-hidroxisuccinimida (19.33, 169mmol) foram combinados como pós secos e cloreto de metileno (500mL) foi adicionado. A suspensão foi agitada mecanicamente durante a noite, temperatura ambiente, sob a atmosfera de nitrogênio. Análise HPLC mostrou conversão completa do ácido em éster de NHS (N-hidroxi succinila éster). À mistura foi 10 adicionada amina da etapa 5 (50g, 169mmol) e agitação continuou por 2.5 horas. HPLC mostrou conversão do produto e perda do NHS éster e amina da etapa 5. A mistura de reação foi filtrada em vácuo em um funil Büchner para 15 remover DCC uréia. A uréia sólida foi lavada com 500mL de cloreto de metileno. as camadas orgânicas foram combinadas, colocada em um funil de separação, e tratado com 500mL de 1.0M NaOH. As camadas foram separada, e a camada orgânica turva foi recarregada em um funil de separação e tratado 20 com uma solução de HCl a 6% (pH ajustado a=0.03-0.34, 100mL de solução). foram formadas duas camadas limpas. A solução bifásica resultante foi vertida em um Frasco Erlenmeyer e cautelosamente neutralizada em pH de 7.2-7.4 com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (approx 200mL de 25 solução). a camada orgânica foi separada da camada aquosa, seca sobre sulfato de sódio e evaporada em rendimento 83.6g de óleo amarelo (rendimento teórico: 77.03g). O óleo foi dissolvida em álcool isopropílico (500mL) com aquecimento e transferida para um frasco de 1L de fundo redondo equipado

com um agitador mecânico e aquecimento mantido. A solução foi aquecida a 50°C e o agitador mecânico foi programado em uma taxa de 53-64 rpm. Ácido tartárico (25.33g, 168mmol) foi dissolvido em água deionizada (50mL) e adicionada à
 5 solução agitada em 50°C. Uma vez que a solução passou de branco leitoso a limpa, cristais de sementes foram adicionados à mistura e cristalização iniciou imediatamente (temperatura pulou para 56°C). Depois 20 minutos, a mistura foi resfriada à temperatura de 35°C (resfriamento levou
 10 1.15 horas). Aquecimento foi removido e a solução foi deixada em agitação por 12 horas. A pasta grossa resultante foi filtrada em um funil Büchner. qualquer sólido remanescente no frasco foi lavado no funil usando álcool isopropílico gelado (100mL). O material foi transferido
 15 para uma bandeja de secagem e aquecido a 48°C sob vácuo por 3 dias (depois de dois dias o material pesava 76g e depois de três dias pesava 69.3g). O sólido foi analisado por LC e mostrou ser 98.1% puro (AUC), a análise do solvente residual mostrou que o material possui 3472 ppm de álcool
 20 isopropílico, e o DSC (calorimetria diferencial de varredura) mostrou um ponto de fusão de 134.89°C. Um total de 69.3g de sólido branco foi coletado (65.7% rendimento médio). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 1.8 (M, 4H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.65 (s, 3H),
 25 3.8 (m, 2H), 3.86 (2, 2H), 4.18 (br s, 5H), 4.6 (s, 1H), 6.6-6.8(m, 7 H), 7.8 (d, 1H); MS para C₂₉H₄₀N₂Oi₃ m/z 457.3 [M+H] para o pico principal (base livre).

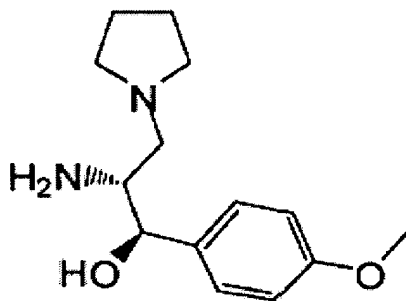
Exemplo 1E2. Preparação do composto 247: N-((1R, 2R)-hidroxi- 1-C4- metoxifenil)3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-

3-(p-tolilaoxi)propanamida.

Composto 247 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1 usando (1R, 2R)-2-amino-1-(4-metoxifenila)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol como o amina.

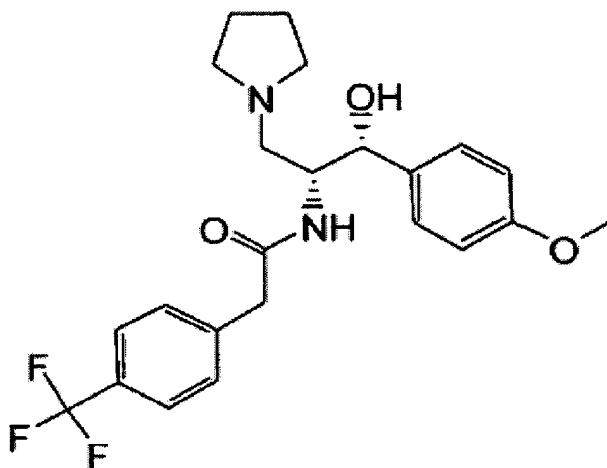
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.65 (br, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.5 (br, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 413$.

(1R, 2R)-2-amino-1-(4-metoxifenila)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol como a amina foi preparado pelos procedimentos descritos abaixo:



Uma mistura de benzil (1R, 2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenila)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato (0.10 g, 0.26 mmol) e Pd/C (5 %, 21 mg) em EtOH (1 mL)/HCl (1 M, 50 μ L) foi desgaseificada e gás hidrogênio foi
 5 adicionado. A mistura foi hidrogenada em pressão atmosférica por duas horas. A mistura foi filtrada sobre celite e o solvente foi removido à secura. O produto foi obtido como um óleo incolor (63.5 mg, 85 % rendimento).

Exemplo 1E3. Preparação do composto 251: N-((1R, 2R)-
 10 1-hidroxi-1-(4-metoxifenila)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenila)acetamida.



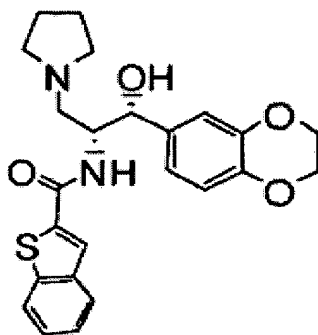
Composto 251 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1 usando (1R, 2R)-2-amino-1-(4-metoxifenila)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol
 15 como o amina (ver Exemplo 1E1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 5.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.2
 20 (d, 2H), 7.55 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 437$.

Exemplo 1E4. Preparação do composto 5: N-(QR. 2RVH2.3-

dihidrobenczo Fβ1 F 1.4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3 -
(pirrolidin-1-il)propan-2- il)benzo[tiofeno-2-carboxamida

Composto 5 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

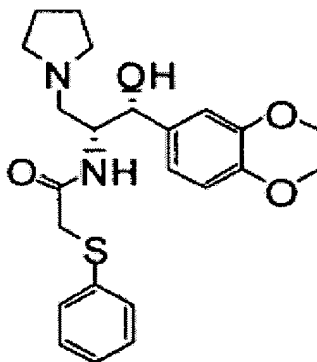


5

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.45 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.6 (br, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.85 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 439$.

10 Exemplo 1E5. Preparação do composto 11: N-(QR. 2RV 1 -
(2.3- dihidrobenzol[β] [1,4]dioxin-6-il) 1 -hidroxi-3-
(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2- (fenilatio)acetamida

Composto 11 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

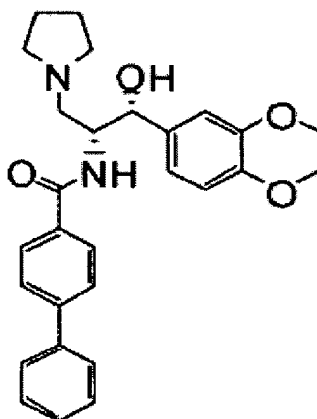


15

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.5 (br, 4H), 2.8 (br, 2H), 3.6 (q, 2H), 4.1.5 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 5.9 (sd, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (m, 7H).
M/Z para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 429$.

5 Exemplo 1E6. Preparação do composto 12: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenczo[β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)bifenila-4-carboxamida

Composto 12 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



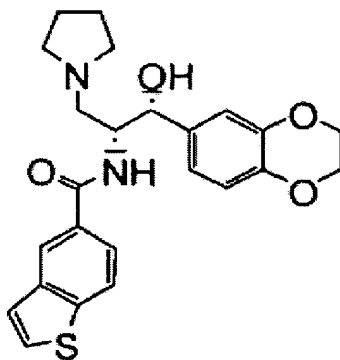
10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.4 (br, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.6 (sd, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.6 (m, 4H), 7.75 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- =$

15 459.

Exemplo 1E7. Preparação do composto 19: N-((1R, 2R)-1-(23-dihidrobenczo [β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-fpirrolidin-1-il)propan-2-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida.

20 Composto 19 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

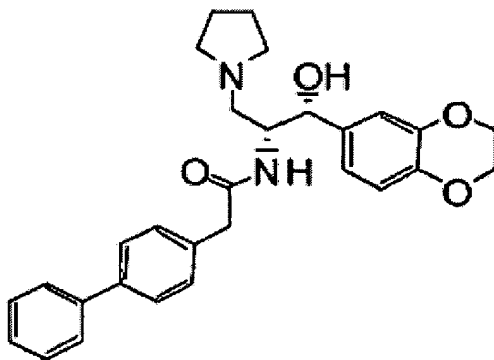


^1H NMR (d_6 -dmsO, 400 MHz, ppm); 1.6 (br, 4H), 2.4 (br, 5H), 2.65 (m, 1 H),

4.15 (s, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.75 (sd, 1H), 5.6 (br, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.5 (sd, 1H), 7.7 (sd, 1H), 7.8 (sd, 1H), 7.85 (sd, 1H), 8.0 (sd, 1H), 8.2 (s, 1H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 439$.

Exemplo 1E8. Preparação do composto 23: 2-(bifenila-N-(Y1R. 2RV1-f2.3- dihidrobenzo[β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Composto 23 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

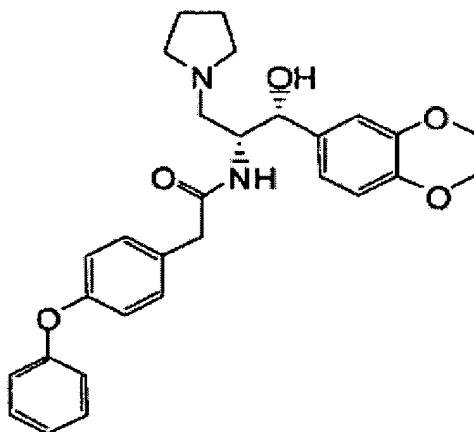


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.5 (br,

4H), 2.8 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.2 (m, 5H), 4.85 (sd, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.2 (sd, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (st, 2H), 7.6 (m, 4H). M/Z para $C_{29}H_{32}N_2O_4$ [M-H]⁻ = 473

5 Exemplo 1E9. Preparação do composto 24: N-((1R,2R)-1-(2.3-dihidrobenzor[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-fenoxifenil)acetamida

Composto 24 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



10

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.6 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.15 (m, 7H), 7.4 (m, 2H). M/Z para $C_{29}H_{32}N_2O_5$ [M-H]⁻ = 489.

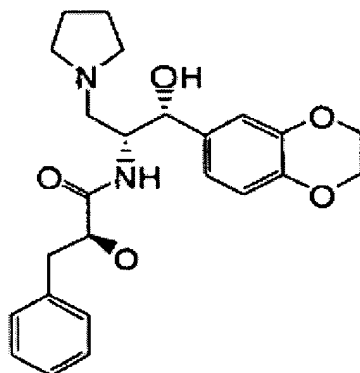
15

Exemplo 1E10. Preparação do composto 25: (SVN-((1R,2R)-1-(2.3-dihidrobenzor[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-hidroxi-3-fenilpropanamida

20

Composto 25 foi preparado de maneira similar à

descrita acima, seguindo o Esquema 1.

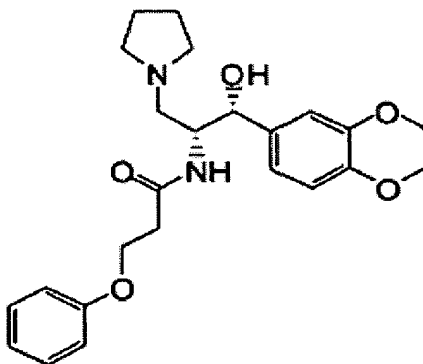


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.65 (br, 7H), 3.1 (dd, 2H),

5 4.2 (m, 6H), 4.8 (sd, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.3 (m, 5H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 427$.

Exemplo 1E11. Preparação do composto 27: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-fenoxipropanamida

10 Composto 27 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

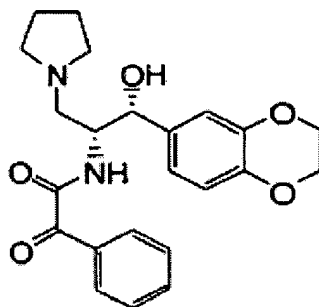


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 2.9 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (m, 1H),

6.75 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.2 (m, 3H). M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_5$ $[M-H]^- = 427$.

Exemplo 1E12. Preparação do composto 31: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzof[β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-oxo-2-fenilacetamida

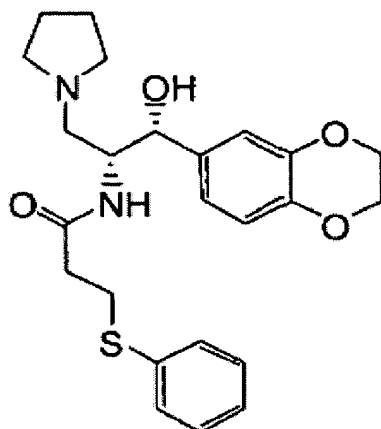
Composto 31 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.8 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.3 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.6 (t, 1H) 8.2 (d, 2H). M/Z para $C_{23}H_{26}N_2O_5$ $[M-H]^+ = 411$.

Exemplo 1E13. Preparação do composto 32: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β] [1,4] dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(fenilatio)propanamida

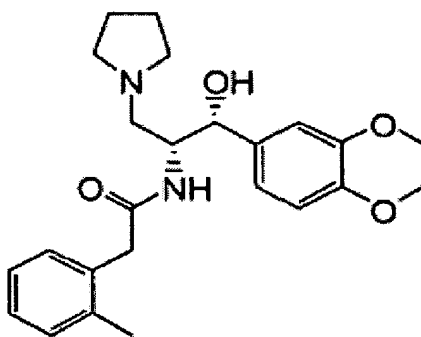
Composto 32 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.4 (t, 2H), 2.7 (br, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (sd, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 443$.

Exemplo 1E14. Preparação do composto 35: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-o- tolilacetamida

Composto 35 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

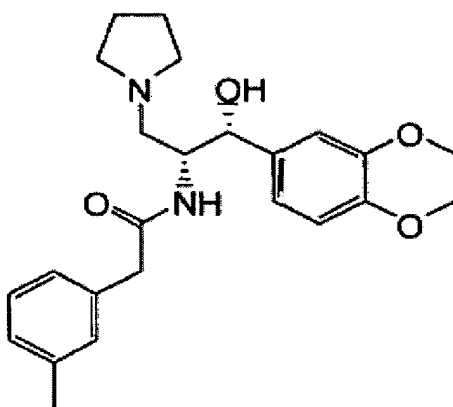


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.8 (sd, 1H), 5.75 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (s, 1H),

6.75 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 3H). M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_4$
[M-H]⁻ = 411.

Exemplo 1E15. Preparação do composto 36: N-((1R, 2R)-
1-(2,3- dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3 -
5 (pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-m- tolilacetamida

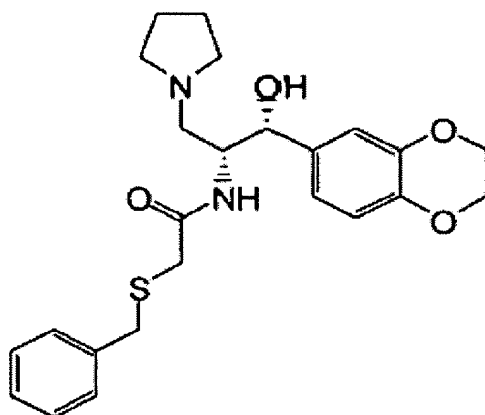
Composto 36 foi preparado de maneira similar à
descrita acima, seguindo o Esquema 1.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.35
10 (s, 3H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.1 (m,
1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.55 (d,
1H), 6.75 (m, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (sd, 1H), 7.2 (m, 1H).
M/Z para $C_{24}H_{30}N_2O_4$ [M-H]⁻ = 411.

Exemplo 1E16. Preparação do composto 39: 2-
15 (benziltio)-N-((1R, 2R)-1-(2,3- dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-
6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

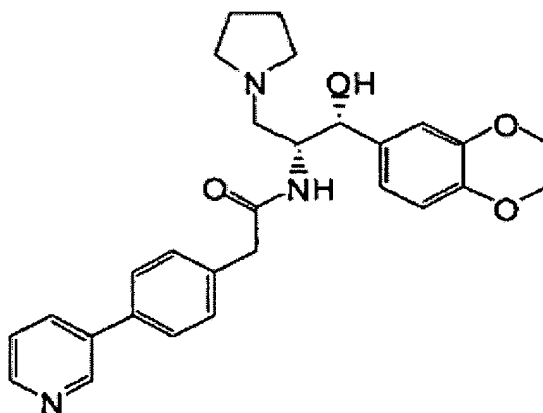
Composto 39 foi preparado de maneira similar à
descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 4.2 (m, 5H), 5.05 (sd, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (sd, 2H), 7.3 (m, 3H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 443$.

Exemplo 1E17. Preparação do composto 47: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida

10 Composto 47 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

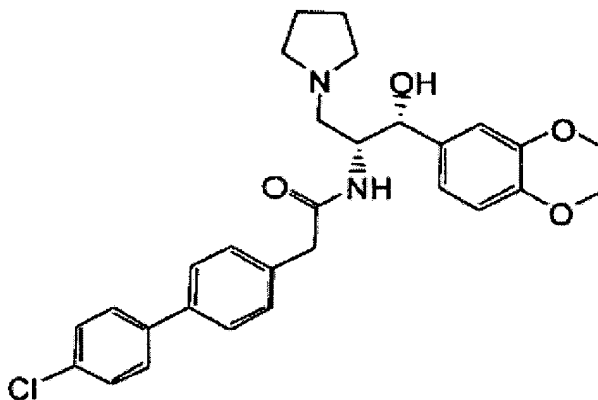


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.6 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.2 (s, 4H),

4.85 (sd, 1H), 5.85 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (sd, 2H), 7.9 (sd, 1H), 8.6 (sd, 1H), 8.85 (s, 1H). M/Z para $C_{28}H_{31}N_3O_4$ $[M-H]^- = 474$.

Exemplo 1E18. Preparação do composto 48: 2-(4'-
5 clorobifenila-4-il)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-
dihidrobenzo[β][1.4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-
il)propan-2-il)acetamida

Composto 48 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

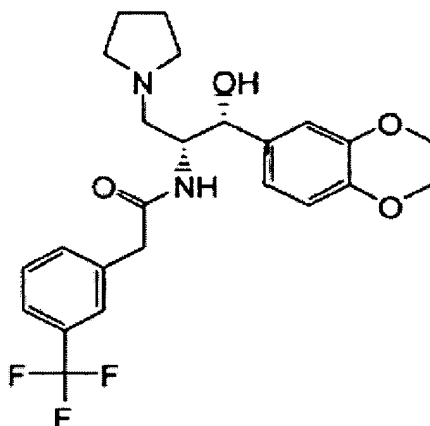


10

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (sd, 4H). M/Z para $C_{29}H_{31}ClN_2O_4$
15 $[M-H]^+ = 508$.

Exemplo 1E19. Preparação do composto 51: N-((1R,2R)-1-(
(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-
(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3-
(trifluorometil)fenil)acetamida

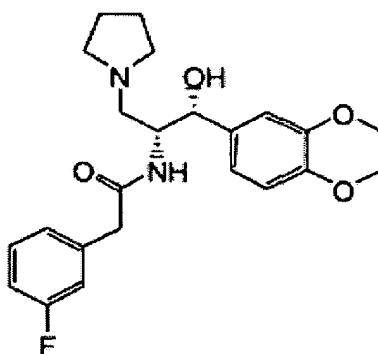
20 Composto 51 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (sd, 1H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 465$.

Exemplo 1E20. Preparação do composto 53: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida

10 Composto 53 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

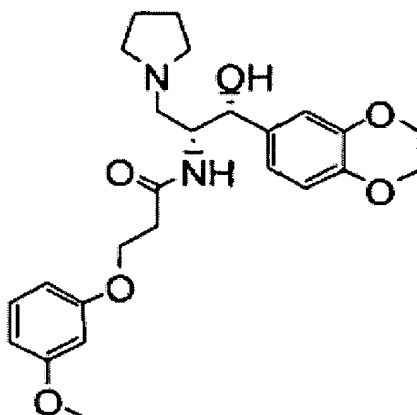


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s,

4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (sq, 1H). M/Z para $C_{23}H_{27}FN_2O_4$ $[M-H]^- = 415$.

5 Exemplo 1E21. Preparação do composto 54: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β] [1,4] dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(3-metoxifenoxi)propanamida

Composto 54 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

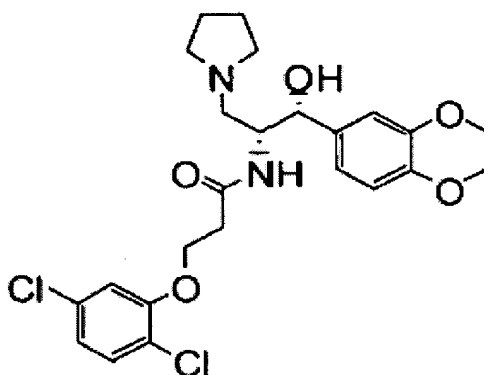


10

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (t, 1H). M/Z para $C_{25}H_{32}N_2O_6$ $[M-H]^+ = 457$.

15 Exemplo 1E22. Preparação do composto 55: 3-(2,5-diclorofenoxi)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-pirrolidin-1-il)propan-2-il)propanamida

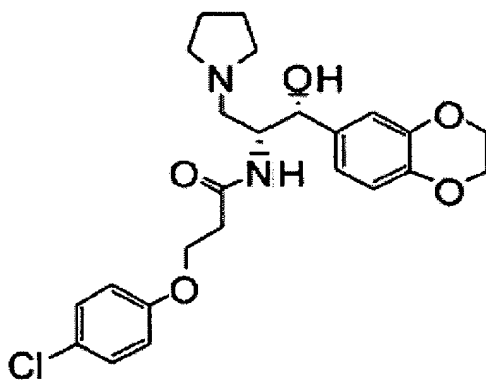
20 Composto 55 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (m, 6H), 4.95 (sd, 1H), 6.3 (br, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.25 (m, 1 H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 496$.

Exemplo 1E23. Preparação do composto 57: 3-(4-clorofenoxi)-N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)propanamida

Composto 57 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

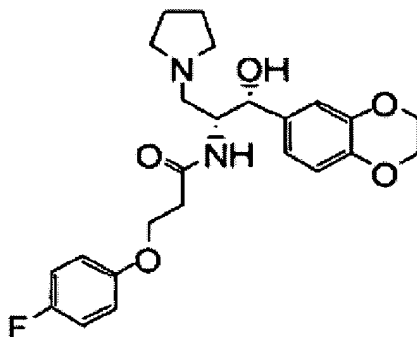


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.3 (br, 1H), 6.8 (m, 5H), 7.2 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 461$.

Exemplo 1E24. Preparação do composto 58: N-((1R, 2R)-

1-(2,3- dihidrobenzo [β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3 -
(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3 -(4-
fluorofenoxi)propanamida

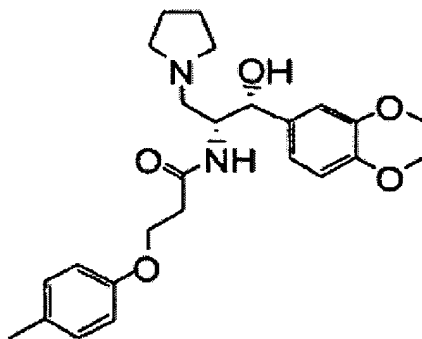
Composto 58 foi preparado de maneira similar à
 5 descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.4 (br, 1H), 6.8 (m, 5H), 7.0 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 445$.

10 Exemplo 1E25. Preparação do composto 59: N-((1R, 2R)-
1-(2,3- dihidrobenzo[β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-
(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(p- tolilaoxi)propanamida

Composto 59 foi preparado de maneira similar à
 descrita acima, seguindo o Esquema 1.



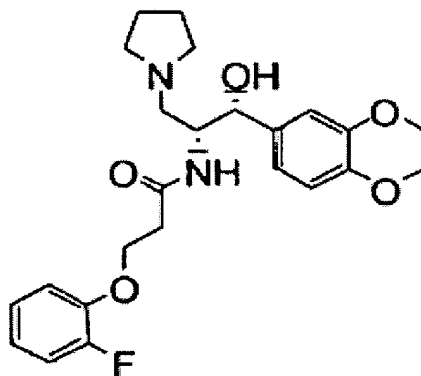
15

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.3 (s,

3H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.75 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (m, 2H). M/Z para $C_{25}H_{32}N_2O_5$ $[M-H]^+ = 441$.

Exemplo 1E26. Preparação do composto 60: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(2-fluorofenoxi)propanamida

Composto 60 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



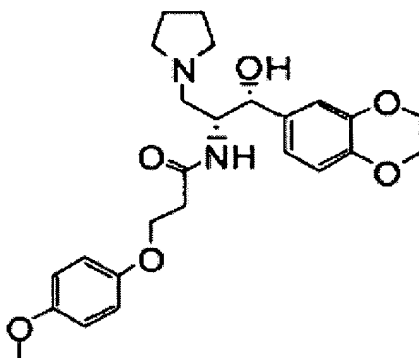
10

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.75 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.35 (br, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H). M/Z para $C_{24}H_{29}FN_2O_5$ $[M-H]^+ = 445$.

Exemplo 1E27. Preparação do composto 61: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-metoxifenoxi)propanamida

Composto 61 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

20

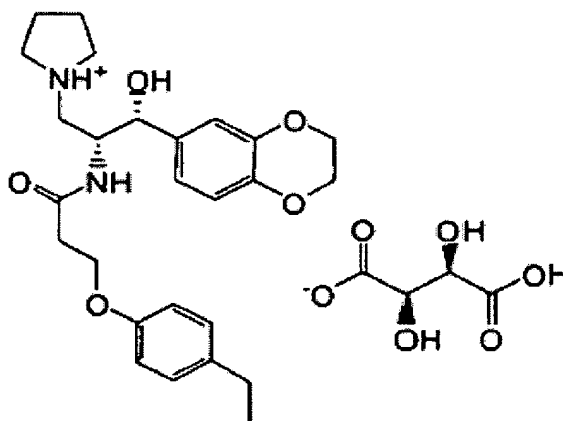


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.75 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.2 (br, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.8 (m, 7H). M/Z para

5 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ - 457.

Exemplo 1E28. Preparação do composto 188: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-etilafenoxi)propanamida (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato

10 Composto 188 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



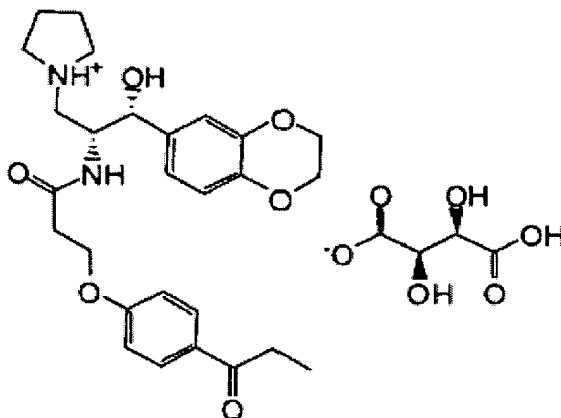
^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H),

15 2.35 (q, 2H), 2.4 (br, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m,

2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). M/Z para $C_{26}H_{34}N_2O_5$ $C_4H_6O_6$ $[M-H]^+ = 454$.

Exemplo 1E29. Preparação do composto 189: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-propionilafenoxi)propanamida (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato

Composto 189 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



10

1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.8 (q, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.5 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.7 (d, 2H). M/Z para $C_{27}H_{34}N_2O_6$ $C_4H_6O_6$ $[M-H]^+ = 483$.

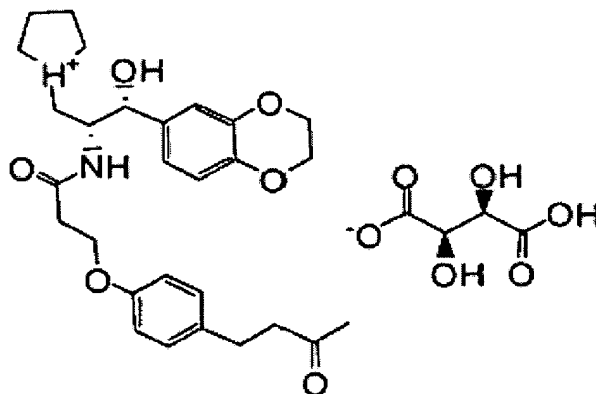
15

Exemplo 1E30. Preparação do composto 193: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(3-oxibutil)fenoxi)propanamida (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato

20

Composto 193 foi preparado de maneira similar à

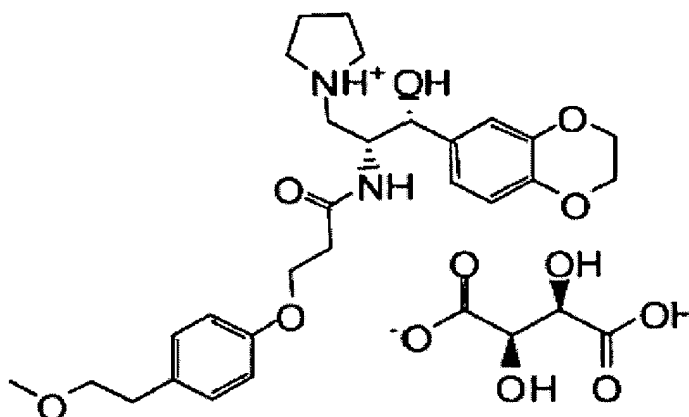
descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.45 (br, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ $[\text{M} - \text{H}]^- = 497$.

Exemplo 1E31. Preparação do composto 202: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)propanamida (2R, R)-2,3-dihidroxisuccinato

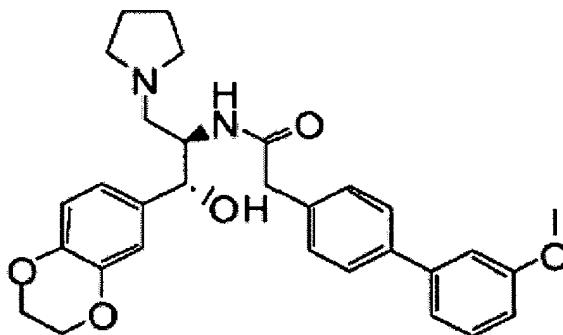
Composto 202 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 4H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 485$.

Exemplo 1E32. Preparação do composto 63: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3-metoxibifenila-4-il)acetamida

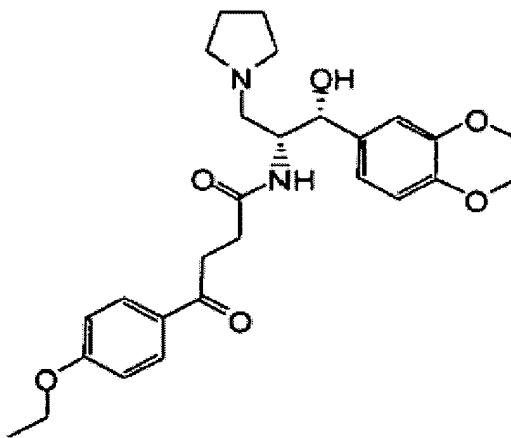
Composto 63 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.5 (br, 2H), 3.9 (sd, 3H), 4.2 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.5-7.6 (m, 1 IH). M/Z para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 503$.

5 Exemplo 1E33. Preparação do composto 127: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-(4-etoxifenil)-4-oxobutanamida

Composto 127 foi preparado de maneira similar à
10 descrita acima, seguindo o Esquema 1.

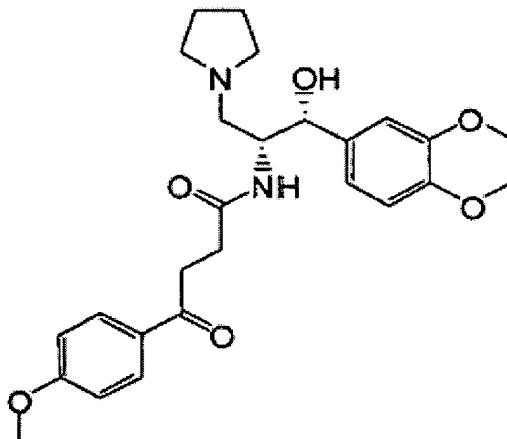


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.4 (t, 3H), 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 3.2 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.25 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H),
15 7.95 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^+ = 483$.

Exemplo 1E34. Preparação do composto 154: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida

20 Composto 154 foi preparado de maneira similar à

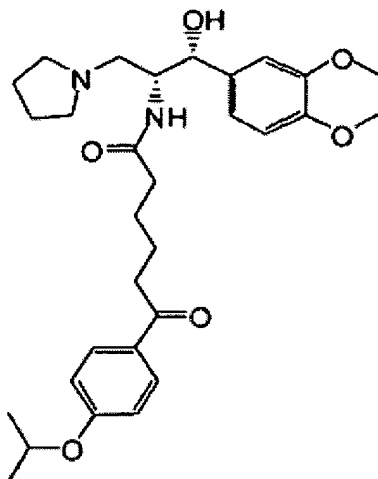
descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 3.2 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H).
M/Z para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 469$.

Exemplo 1E35. Preparação do composto 181: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4-isopropoxifenil)-6-oxohexanamida

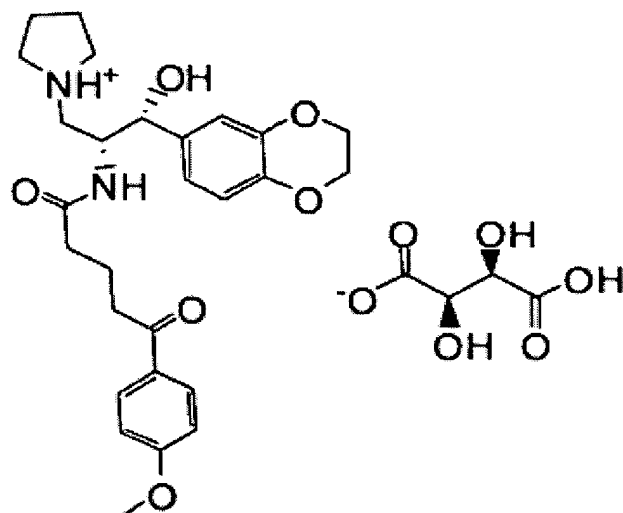
Composto 181 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.4 (d, 6H), 1.8 (br, 8H), 2.15 (br, 2H), 2.8 (br, 10H), 4.25 (m, 5H), 4.65 (m, 1H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^- = 525$.

Exemplo 1E36. Preparação do composto 191: N-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(4-metoxifenila)5-oxopentanamida (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato

Composto 191 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

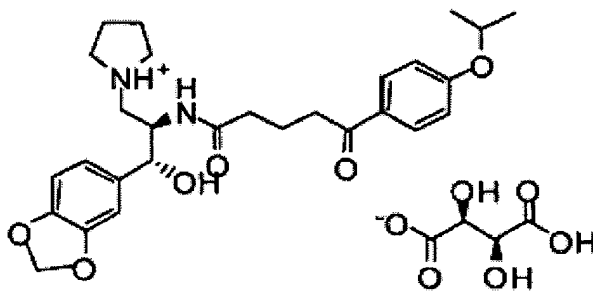


^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 1.40 (br, 1H), 1.53 (br, 1H), 1.75 (br, 2H), 1.91 (br, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.15 (m, 1H) 2.45 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (dd, 2H),

5 3.4 (m, 2H), 3.68 (br, 5H), 3.77 (br, 2H), 4.3 (br, 3H), 4.68 (br, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.63 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}] = 483$

Exemplo 1E37. Preparação do composto 265: N-((1R, 2R)-
 1- (benzo [δ] [1,,3]dioxol-5-il)-1-hidroxi-3 -(pirrolidin-
 10 1-il)propan-2-il)-5 -(4- isopropoxifenila)-5-oxopentanamida
 (2S, 3S,2,3-dihidroxisuccinato

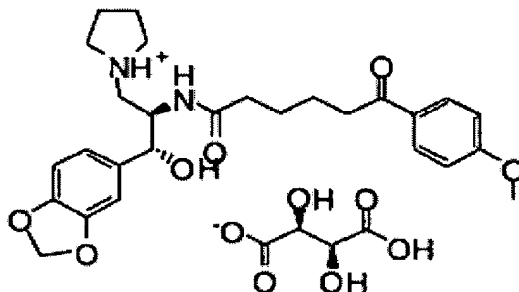
Composto 265 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.30 (sd, 6H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.04 (br, 4H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.64-2.82 (m, 2H), 3.31-3.48 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 4.43 (br, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.71 (sd, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.84 (d, 2H); MS para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{-C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M-H}]^+$ 645.

Exemplo 1E38. Preparação do composto 267: N-((1R, 2R)-1-(benzo[δ] [1,3]dioxol-5-il)-1-hidroxiO-Cpirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4-metoxifenila)-6-oxohexanamida (2S, 3S)-2,3-dihidroxisuccinato

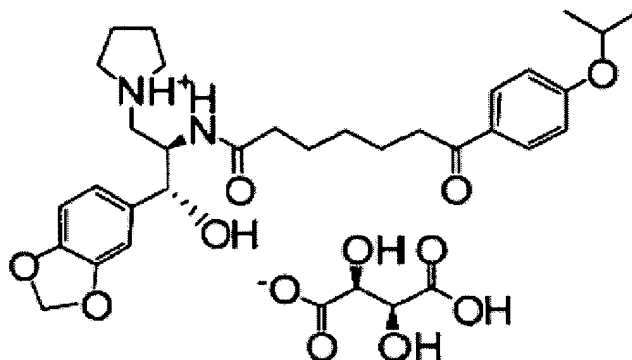
Composto 267 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.49 (br, 4H), 2.03 (br, 4H), 2.89 (t, 2H), 3.33-3.46 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.76 (br, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); MS para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{-C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M-H}]^+$ 633.

Exemplo 1E39. Preparação do composto 268: N-((1R, 2R)-1-(benzo[δ] [1,3]dioxol-5-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-(4-isopropoxifenila)-7-oxoheptanamida (2S, 3S)-2,3-dihidroxisuccinato

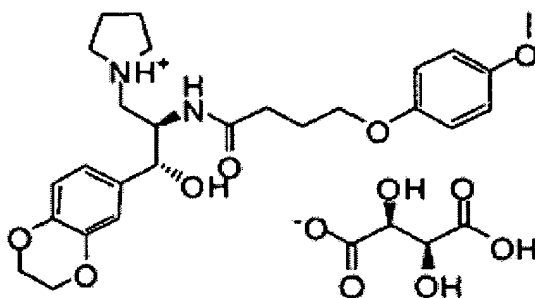
Composto 268 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.15-1.18 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 2.03 (br, 4H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.33-3.48 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.83 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); MS para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 675.

Exemplo 1E40. Preparação do composto 197: N-((1R,2R)-1--(2,3- dihidrobenzorβi F 1.41dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-vnpropan-2-il)-4-(4- metoxifenoxi)butanamida (2S, 3S)-2,3-dihidroxisuccinato

Composto 197 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

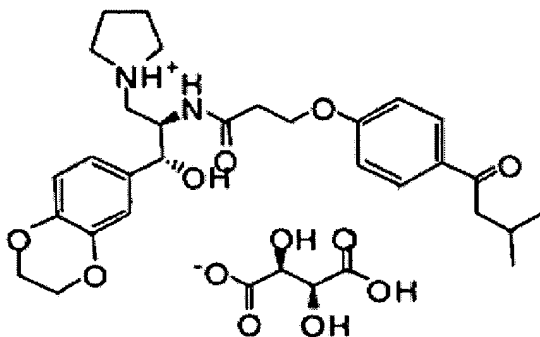


^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.78-1.91 (m, 2H), 2.00 (br,

4H), 2.32 (t, 2H), 3.33-3.47 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.11 (br, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.69-6.86 (m, 7H); MS para $C_{26}H_{34}N_2O_6$ $C_4H_6O_6$: $[M-H]^+$ 621.

5 Exemplo 1E41. Preparação do composto 187: N-((1R, 2R)-
(2,3- dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-
(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4- (3 -
metilbutanoil)fenoxi)propanamida (2 S, 3 S)-2,3-
dihidroxisuccinato

10 Composto 187 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

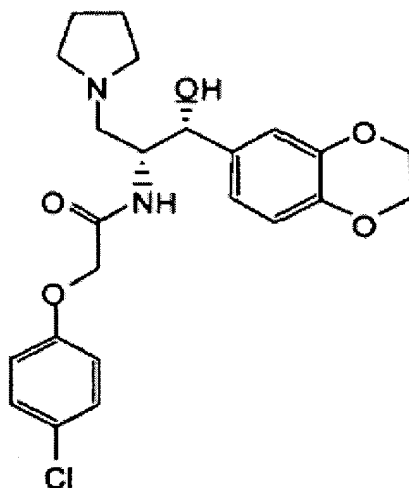


1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.95 (d, 6H), 2.00 (br, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.78 (d, 2H), 3.34-3.44 (m, 5H), 4.12-4.17 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.73 (sd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.91 (d, 2H); MS para $C_{29}H_{38}N_2O_6$ $C_4H_6O_6$: $[M-H]^+$ 661.

20 Exemplo 1E42. Preparação do composto 83: 2-(4-
clorofenoxi)-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-
6-il)-1-hidroxi-3 -(pirrolidin-1-il)propan-2- il)acetamida

Composto 83 foi preparado de maneira similar à

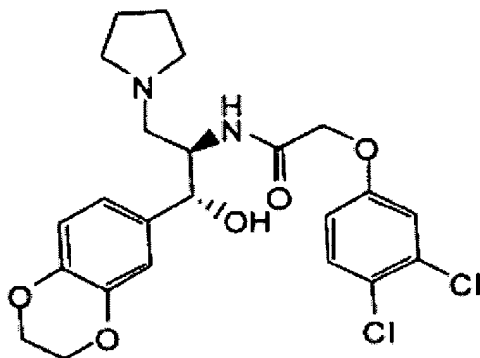
descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 2.63 (br, 4H), 2.78 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.27 (br, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.94 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.77-6.82 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 7.24 (s, 1H); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 447.

Exemplo 1E43. Preparação do composto 87: 2-(3,4-diclorofenoxy')-N-((1R,2R')-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

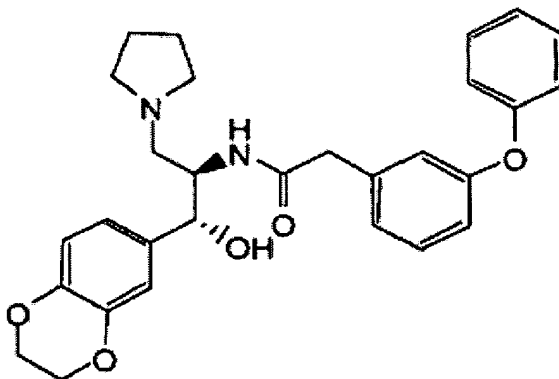
Composto 87 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.78 (br, 4H), 2.67 (br, 4H), 2.79 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 4.25 (br, s, 5H), 4.35 (q, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.71-6.84 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 7.34 (d, 1H); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 482.

Exemplo 1E44. Preparação do composto 86: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(3-fenoxifenil)acetamida

Composto 86 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

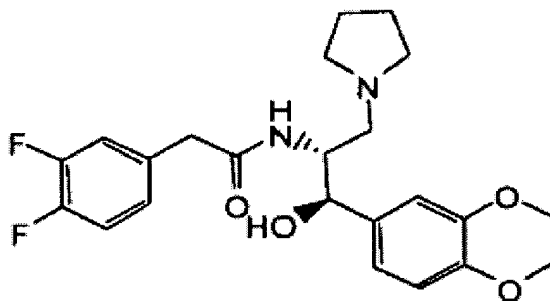


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.72 (br, 4H), 2.57 (br, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.84 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.71

(d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.80 (br, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H); MS para $C_{29}H_{32}N_2O_5$: $[M-H]^+$ 489.

Exemplo 1E45. Preparação do composto 280: 2-(3,4-difluorofenil-N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-iliacetamida

Composto 280 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

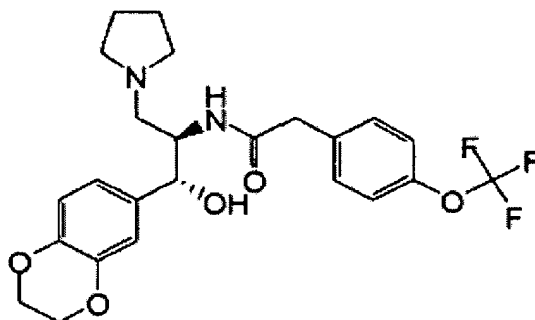


10

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.80 (br, 4H), 2.68 (br, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.88 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.13 (q, 1H); MS para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_4$: $[M-H]^+$ 434.

Exemplo 1E46. Preparação do composto 103: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

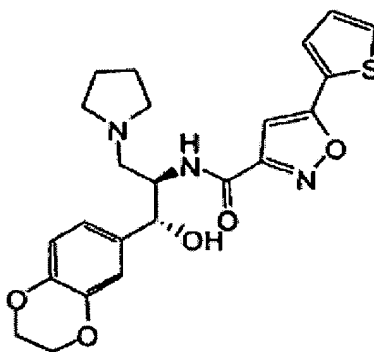
Composto 103 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.65 (br, 4H), 2.48 (br, 4H), 2.69 (d, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (t, 3H); MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 481.

Exemplo 1E47. Preparação do composto 90: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(tiophen-2-il)isoxazole-3-carboxamida

Composto 90 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

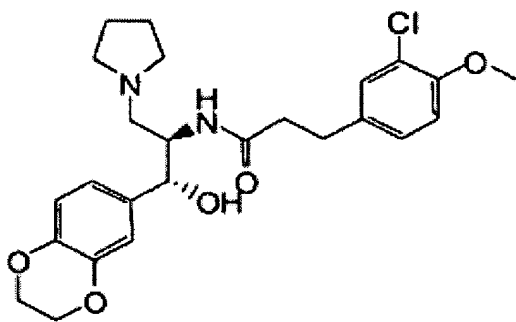


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.82 (br, 4H), 2.73-2.81 (m, 4H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 4.23 (s, 4H),

4.41 (br, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H); MS para $C_{23}H_{25}N_3O_5S$: $[M-H]^+$ 456.

Exemplo 1E48. Preparação do composto 92: 3-(3-cloro-4-metoxifenila)-N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)propanamida

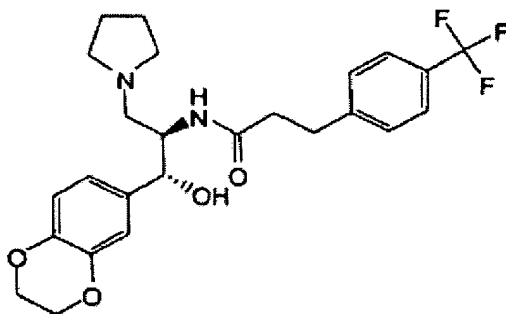
Composto 92 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.77 (br, 4H), 2.38 (t, 2 H), 2.60 (br, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.18 (s, 1H); MS para $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$: $[M-H]^+$ 475.

Exemplo 1E49. Preparação do composto 96: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida

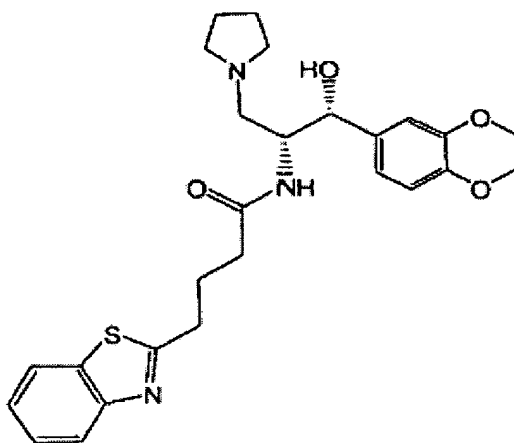
Composto 96 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.73 (br, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 4.17 (br, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.89 (s, 1H), 5.83 (br, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.50 (d, 2H); MS para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 479.

Exemplo 1E50. Preparação do composto 101: 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)butanamida

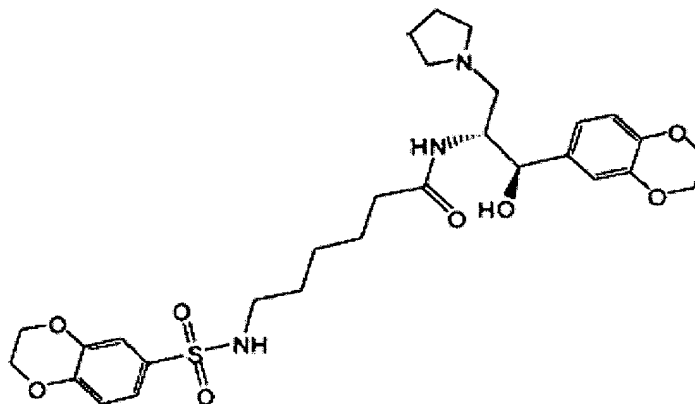
Composto 101 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.26 (br, 1H), 4.92 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (d, 1H); MS para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 482.

Exemplo 1E51. Preparação do composto 102: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxina-6-sulfonamido)hexanamida

Composto 102 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

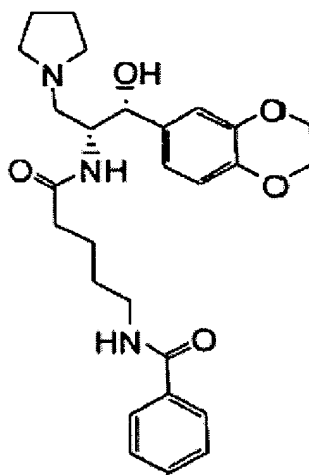


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.20 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.08 (q, 2H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.79 (d, 2H), 2.87 (t, 2H), 4.2 (m, 9H), 4.91 (br, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.77 (q, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (s, 1H); MS para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 590.

Exemplo 1E52. Preparação do composto 104: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-

(pirrolidin-1-il)propan-2-ilamino)5-oxopentil)benzamida

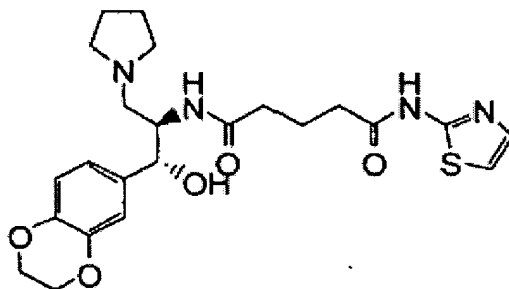
Composto 104 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.52 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.77 (br, 4H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.81 (br, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 5H), 4.94 (br, 1H), 5.98 (br, 1H), 6.76 (br, 1H), 6.78-6.86 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.80 (d, 2H); MS para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$: [M-
10 H] $^+$ 482.

Exemplo 1E53. Preparação do composto 281: N-((1R,2R)-
(2,3- dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-
('pirrolidin-1-il)propan-2-il)-N5- (tiazol-2-il)glutaramida

Composto 281 foi preparado de maneira similar à
 15 descrita acima, seguindo o Esquema 1.

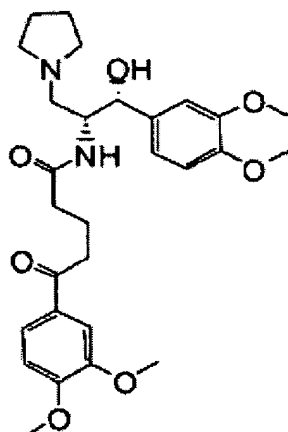


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.74 (br, 4H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.20-2.26

(m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 5H), 2.88 (m
5 IH), 4.20 (s, 4H), 4.26-4.29 (m, IH), 4.83 (d, IH), 6.12
(br, IH), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.85 (s, IH), 6.95 (d, IH),
7.41 (d, IH); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 475.

Exemplo 1E54. Preparação do composto 282: N-((1R,2R)-
(2,3- dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-
10 (pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(3,4- dimetoxifenil)-5 -
oxopentanamida

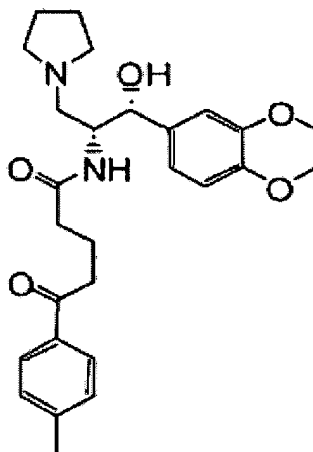
Composto 282 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.70-2.95 (m, 4H), 3.93 (d, 6H), 4.17-4.23 (m, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.96 (br, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 1H),
 5 7.50 (s, 1H), 7.55 (d, 1H); MS para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 513.

Exemplo 1E55. Preparação do composto 283: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4] dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5-p-tolilapentanamida

10 Composto 283 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

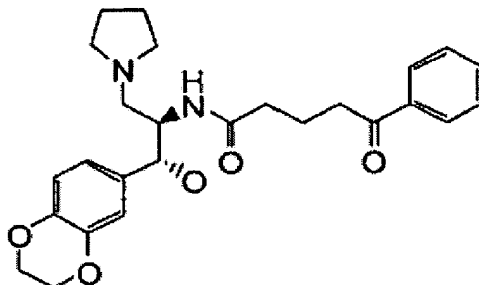


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.63-2.80 (m, 4H),
 15 2.82-2.95 (m, 4H), 4.18-4.23 (m, 5H), 4.91 (d, 1H), 5.94 (br, 1H), 6.74-6.77 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.81 (d, 2H); MS para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467.

Exemplo 1E56. Preparação do composto 113: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5-fenilapentanamida

20

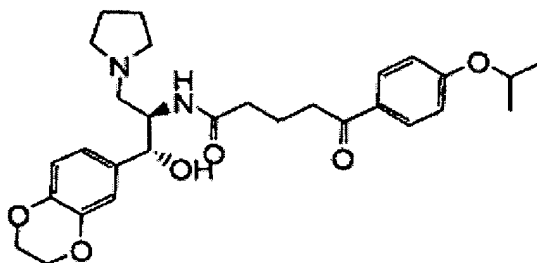
Composto 113 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 2.78-2.95 (m, 4H), 4.17-4.22 (m, 5H), 4.91 (sd, 1H), 5.99 (br, 1H), 6.77 (st, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 7.92 (d, 2H); MS para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 453.

Exemplo 1E57. Preparação do composto 284: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-5-(4-isopropoxifenil)-5-oxopentanamida

Composto 284 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



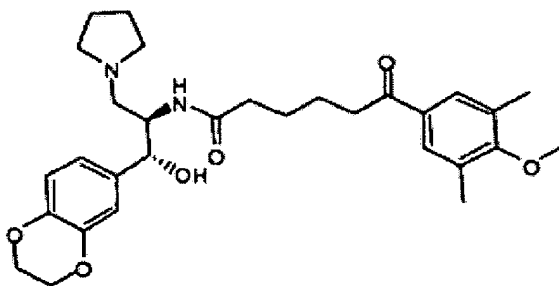
15

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, 6H), 1.75 (br, 4H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 2.70-2.86 (m, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.22 (br, 1H), 4.62-4.65

(m, 1H), 4.89 (sd, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); MS para $C_{29}H_{38}N_2O_6$: $[M-H]^+$ 511.

Exemplo 1E58. Preparação do composto 140: N-((1R,2R)-
 5 (2,3- dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenila)-6-oxohexanamida

Composto 140 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



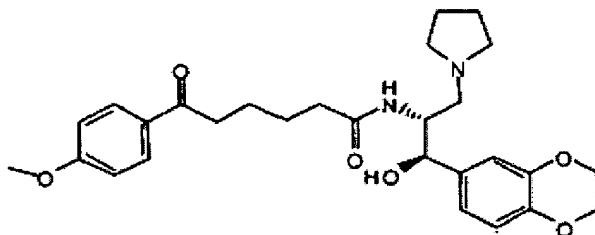
10

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.61-1.63 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.16 (t, 2H),

2.32 (s, 6H), 2.61-2.67 (m, 4H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H),
 15 5.93 (br, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 6.85 (sd, 1H), 7.61 (s, 2H); MS para $C_{30}H_{40}N_2O_6$: $[M-H]^+$ 525.

Exemplo 1E59. Preparação do composto 141: N-((1R,2R)-
 (2,3- dihidrobenzo [β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3 -
 (pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-(4- metoxifenila)-6-
 20 oxohexanamida

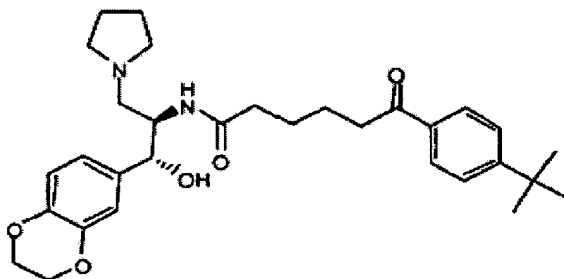
Composto 141 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.64 (m, 4H), 1.76 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.72- 2.79 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 5H), 4.89 (d, 1H),
 5 6.01 (br, 1H), 6.77 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); MS para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 497.

Exemplo 1E60. Preparação do composto 155: 6-(4-tert-butilfenil)-N-((1R,2R) 1 -(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6-oxohexanamida

Composto 155 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



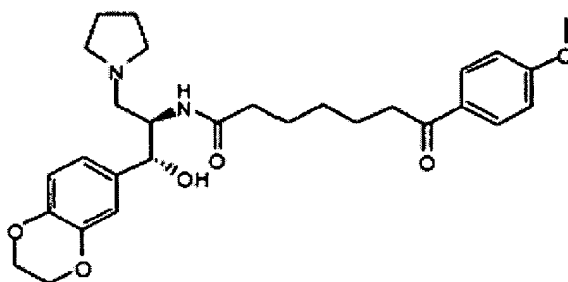
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 9H), 1.63-1.65 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.64-2.66 (br, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.2.81 (dd, 1H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 6.02 (br, 1H), 6.77-6.82 (q, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); MS para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$

523.

Exemplo 1E61. Preparação do composto 156: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-(4-metoxifenil)-7-

5 oxoheptanamida

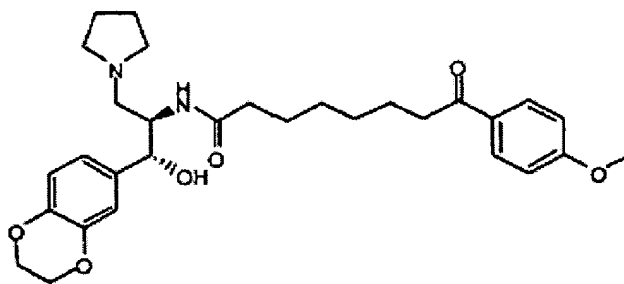
Composto 156 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



¹H NMR (400MHz₅ CDCl₃) δ 1.25-1.30 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.61-2.66 (m, 4H), 2.74- 2.82 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.78 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); MS para C₂₉H₃₈N₂O₆: [M-H]⁺ 511.

15 Exemplo 1E62. Preparação do composto 144: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenczo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-8-(4-metoxifenila)-8-oxooctanamida

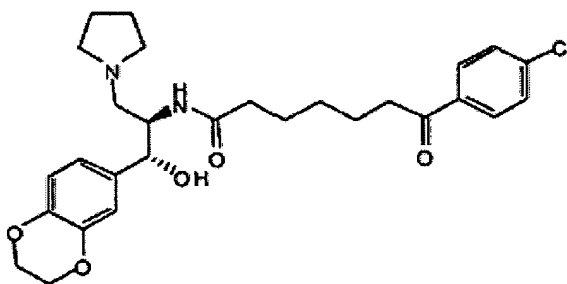
20 Composto 144 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.33 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.68 (t, 2H), 1.78 (br, 4H), 2.11 (br, 2H), 2.65 (br, 4H), 2.76-2.11 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.21 (br, 5H), 4.90 (br, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.78-6.84 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); MS para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 525.

Exemplo 1E63. Preparação do composto 159: 7-(4-clorofenil)-N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-oxoheptanamida

Composto 159 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

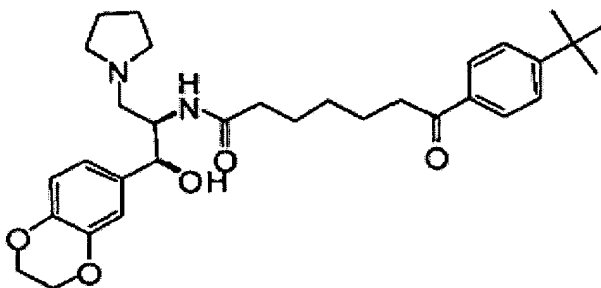


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.37 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.78 (q, 2H), 6.85 (s, 1H),

7.42 (d, 2H), 7.87 (d, 2H); MS para $C_{28}H_{35}ClN_2O_5$: [M-H]-515.

Exemplo 1E64. Preparação do composto 160: 7-(4-tert-butilfenila)-N-((1R,2R)-1-(2,3 -dihidrobenczo [β] [1,4] dioxin-6-il)-1-hidroxi-3 -(pirrolidin-1-il)propan-2-il)- 7-oxoheptanamida

Composto 160 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

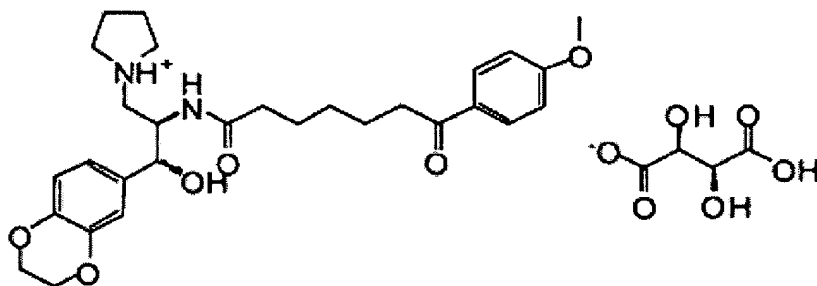


1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.27-1.34 (m, HH), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.77

(br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.76-2.819 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.81 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.88 (d, 2H); MS para $C_{32}H_{44}N_2O_5$: [M-H]- 537.

Exemplo 1E65. Preparação do composto 168: N-((1R,2R)- (2,3- dihidrobenczo [β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3 -(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-7-(4- metoxifenila)-7-oxoheptanamida (2 S ,3 S)-2 , 3 -dihidroxisuccinato

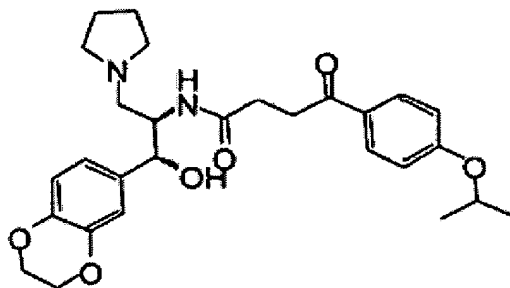
Composto 168 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.15- 1.19 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.02 (br, 4H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.35-3.49 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (br, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.74 (sd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (dq, 1H), 6.86 (sd, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); MS para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ - $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 661 .

Exemplo 1E66. Preparação do composto 162: N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-(4-isopropoxifenila)-4-oxobutanamida

Composto 162 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 1.

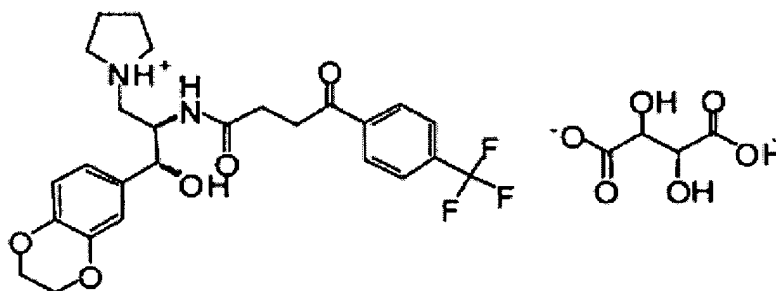


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, 6H), 1.77 (br, 4H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.64-2.83 (m, 6H), 3.09-3.36 (m, 2H),

4.22 (br, 5H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.89 (sd, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.88 (t, 3H), 7.90 (d, 2H); MS para $C_{28}H_{36}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 497.

Exemplo 1E67. Preparação do composto 176: N-((1R,2R)-
 5 (2,3-dihidrobenzo[β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-oxo-4-(4-trifluorometil)fenil)butanamida (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato

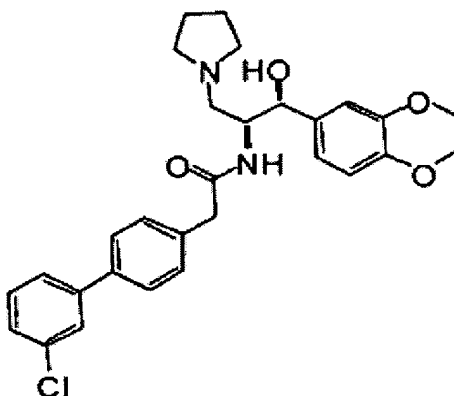
Composto 176 foi preparado de maneira similar à
 10 descrita acima, seguindo o Esquema 1.



1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.08 (br, 4H), 2.54-2.72 (m, 2H), 3.24-3.48 (m, 6H), 4.19 (s, 4H), 4.29 (m, 4H), 4.74 (sd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.81
 15 (d, 2H), 8.13 (d, 2H); MS para $C_{26}H_{29}F_3N_2O_5$ - $C_4H_6O_6$: $[M-H]^-$ 657.

Exemplo 1E68. Preparação do composto 65 (Genz-528152-
 1): 2-(3'-clorobifenila-4-il)-N-((1R,2R)-(2,3-dihidrobenzo
 [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-
 20 il)propan-2-il)acetamida

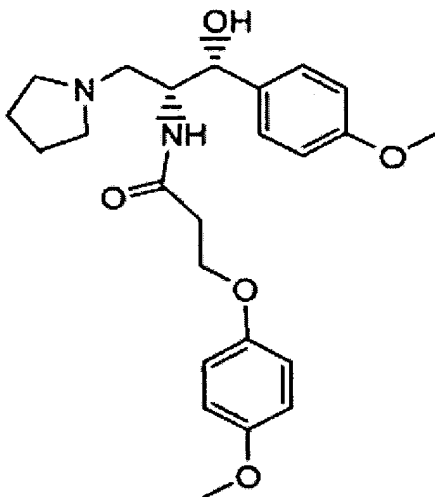
Composto 65 foi preparado de maneira similar à
 descrita acima, seguindo o Esquema 1.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.70 (br, 4H), 2.54 (br, 4H), 2.72-2.81 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.12-4.23 (m, 5H), 4.85 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.70 (sd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 507.

Exemplo 1E69. Preparação do composto 262: N-[2-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenila)-1-pirrolidin-1-imetila-etila]-3-(4-metoxi-fenoxi)-propionamida

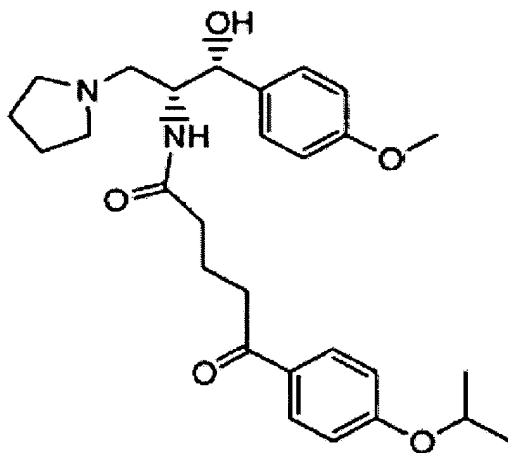
Composto 262 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 2.



^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.75 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 6.5 (br. d, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.25 (m, 4H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 429

Exemplo 1E70. Preparação do composto 270: 5-(4-Isopropoxi-fenil)-5-oxo- ácido pentanóico [2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil- etila] amida

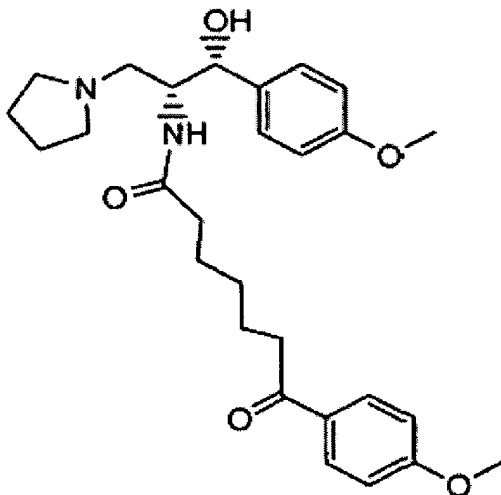
Composto 270 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 2.



^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.4 (d, 6H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.95 (br. d, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.9 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 483.3

Exemplo 1E71. Preparação do composto 285: 7-(4-Metoxi-fenila)-7-oxo-ácido heptanóico [2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etila]-amida

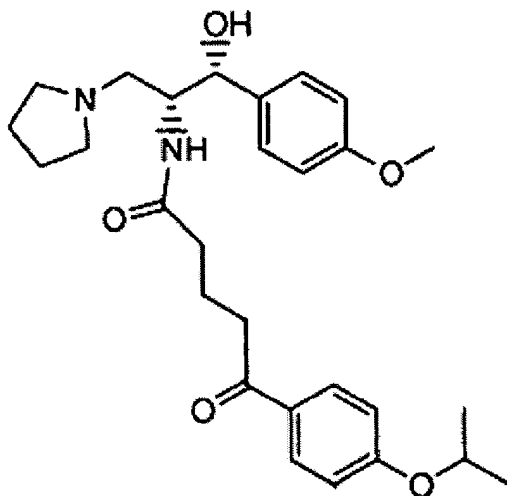
Composto 285 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 2.



^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.25 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.9 (br. d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 483.3

Exemplo 1E72. Preparação do composto 262: N-[2-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil-3-(4-metoxi-fenoxi')-propionamida

Composto 262 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 2.



^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.75 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 6.5 (br. d, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.25 (m, 4H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 429

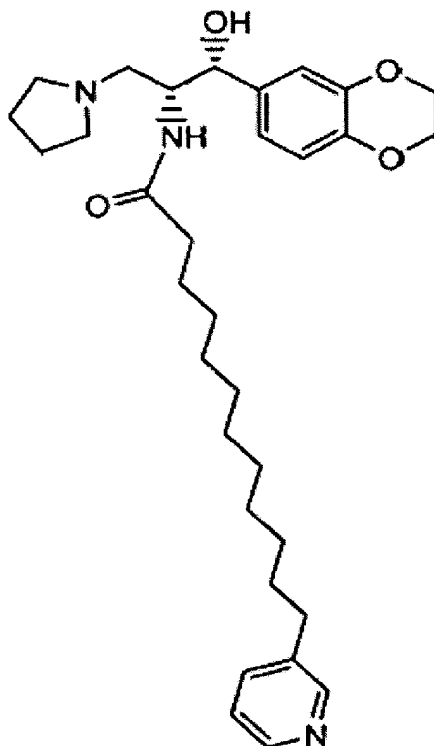
Exemplo 1E73. Preparação do composto 270: 5-(4-Isopropoxi-fenil)-5-oxo- ácido pentanóico [2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-pirrolidin-1-ilmetil- etila] amida

Composto 270 foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 2.

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.4 (d, 6H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.95 (br. d, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.9 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 483.3

Exemplo 1E74. Preparação do composto 305

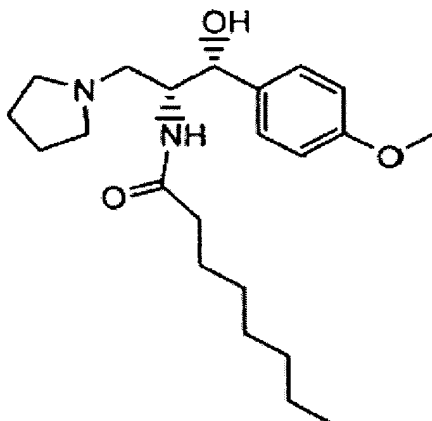
Composto **305** caracterizado pela seguinte fórmula estrutural foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 2.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.25 (m, 14 H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (m, 6H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (d, 1H), 6.0 (br d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.4 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 538

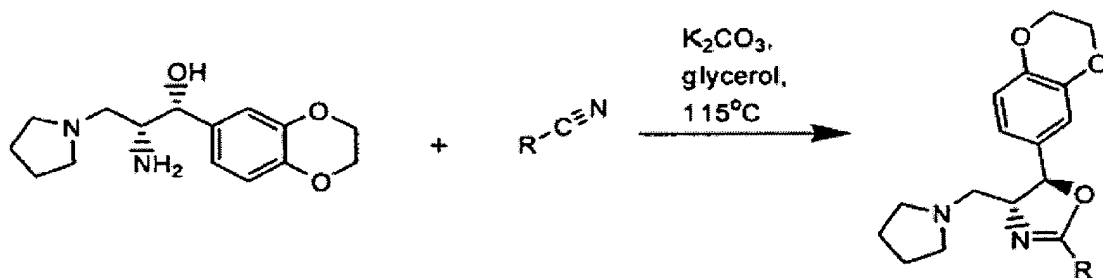
Exemplo 1E75. Preparação do composto 320: Ácido octanóico [2-hidroxi-2(4-metoxi-fenil) 1 -Pirrolidin 1 -ilmetil-etilal -amida]

10 Composto 320 caracterizado pela seguinte fórmula estrutural foi preparado de maneira similar à descrita acima, seguindo o Esquema 2.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 0.9 (t, 3H), 1.2 (m, 8H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.8 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.9 (br d, 1H), 6.9 (2s, 2H), 7.25 (m, 2H). M/Z para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 377.4

Exemplo 1E76. Preparação de Cíclico Análogos de amida

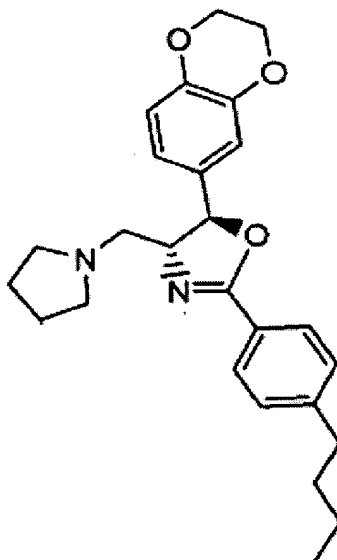


(Esquema 6)

10 Cíclico análogos de amida foram preparados de acordo com Esquema 6. 2-Amino-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-il)-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ol foi preparado de acordo com a preparação de intermediário 4 de Patente US 6,855,830 B2. Essa amina foi acoplada com várias nitrilas em
15 carbonato de potássio e glicerol, sob uma atmosfera de

nitrogênio, por exemplo, em 115°C por 18 horas. Composto 323 caracterizado pela seguinte fórmula estrutural foi preparado seguindo o Esquema 6. Composto 323 foi purificado por cromatografia em coluna usando uma mistura de metanol e

5 cloreto de metileno.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.7 (m, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 5H), 5.4 (d, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.9 (d, 2H). M/Z para C₂₄H₃₂N₂O₅ [M-H]⁺ 421.54

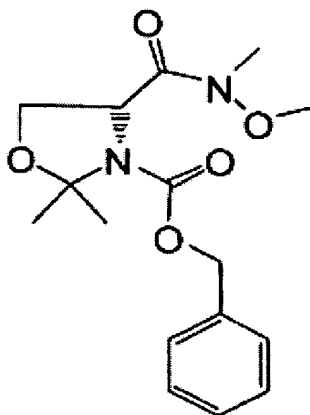
10

Exemplo 2. Síntese de Derivado de ceramidas:

Preparação de Análogos de Carbamato

Exemplo 2A1. Preparação de (R)-benzil 4-formil-2,2-

15 dimetiloxazolidina-3- carboxilato

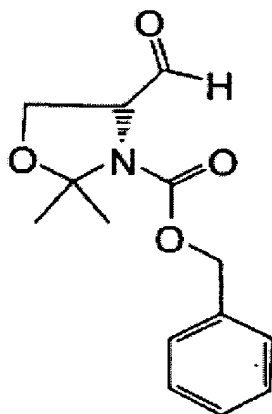


Etapas 1-2: preparação de (R)-benzil 4-(metoxi(metil)carbamoyl)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato: N,O-dimetilhidroxilamina hidrocloreto (45 g, 0.46 mmol, 1.5 eq) e N-metil morfolina (84 mL, 0.765 mol, 2.5 eq.) foram adicionados lentamente em uma suspensão fria (-15 °C) de d-CBz serina (73.0 g, 0.305 mol) em CH₂Cl₂ (560 mL) mantendo a temperatura abaixo de -5 °C. A mistura foi resfriada de volta a ~ -15 °C e EDCI (62 g, 0.323 mol, 1.05 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada por 5 horas mantendo a temperatura abaixo 5 °C. O solvente foi removido por evaporação rotatória e a mistura foi particionada entre HCl (1 M, 300 mL) e EtOAc (500 mL).A camada orgânica foi separada e lavada com HCl (1 M, 2X 100 mL) e então saturada em NaHCO₃ (2 X 150 mL). A mistura foi seca sobre MgSO₄, filtrada e então o solvente foi removido por evaporação rotatória. (R)- benzil 3 -hidroxi- 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato foi re- dissolvido em uma mistura de acetona (375 mL) e 2,2-dimetoxi propano (375 mL) e estereato de trifloreto de boro (3 mL) foi adicionado. A

mistura foi agitada em temperatura ambiente para 5 horas e então trietila amina (3 mL) foi adicionada. O solvente foi removido à securo e (R)-benzil 4-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato foi obtido como um sólido branco (73.0 g, 74 % rendimento de ambas etapas) depois da purificação por cromatografia em coluna usando uma mistura de hexano/EtO Ac/acetona.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.5 (s, 2 H), 1.6 (s, 3H), 1.7 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 3.14 (s, 3 H), 3.24 (2 H), 3.4 (3 H), 3.76 (s, 2 H), 4.0 (m, 1.7 H), 4.16 (m, 1 H), 4.2 (m, 1.7), 4.78 (m, 1 H), 4.88 (m, 0.6 H), 5.06 (q, 2 H), 5.18 (q, 1 H), 7.4 (m, 8 H).

Etapa 3: preparação de (R)-benzil 4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato:

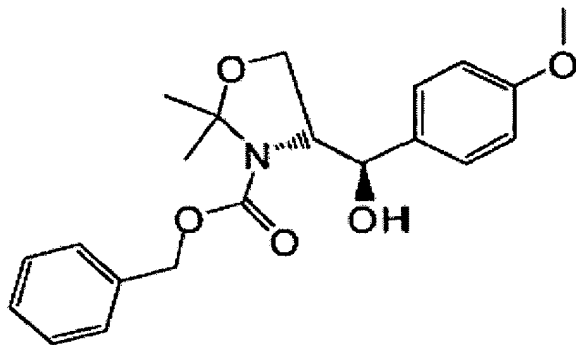


15

A solução de LiAlH_4 (1 M, 20 mL, 20 mmol) foi adicionada gota a gota à solução fria (-15°C) de (R)-benzil 4-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato (12.2 g, 37.9 mmol) em THF (75 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos mantendo a temperatura abaixo de 0°C . Uma solução saturada de KHSO_4 (100 mL) foi adicionada

lentamente à mistura e ela foi amornada em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido à securo. (R)-benzil 4-formil- 2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato foi obtido como um óleo limpo (9.161 g, 92 %
 5 rendimento) depois da purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , usando uma mistura de hexano/ EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (m, 6 H), 4.15 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.15, (s, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 9.6 (m, 1H).

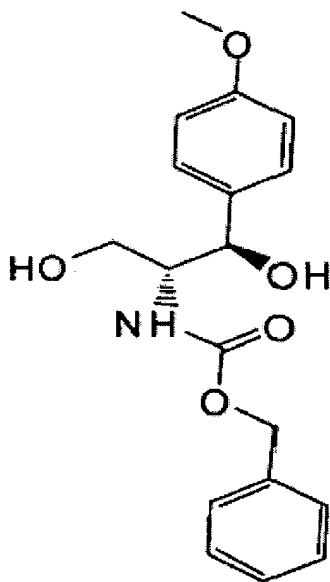
Exemplo 2A2. Preparação de (R)-benzil 4-((R)-
 10 hidroxi(4-metoxifenila)metil)- 2,2-dimetiloxazolidina-3-
carboxilato



1,2-dibromoetano (0.2 mL) foi adicionado lentamente à solução quente (65 $^{\circ}\text{C}$) de grânulos de magnésio (0.91 g, 37
 15 mmol) em THF (14 mL), seguido por adição gota a gota da solução de 4-bromo anisole (4 mL, 32 mmol) em THF (14 mL). A mistura esteve em refluxo por 2 horas e então resfriada em temperatura ambiente. A solução de grignard foi adicionada gota a gota à suspensão de CuI (6.8 g, 36 mmol)
 20 em uma mistura de Me_2S (20 mL)/THF (100 mL) em -78°C . A mistura foi amornada lentamente a -45°C e agitada por 30 minutos mantendo a temperatura entre -45 a -35°C . A

mistura foi resfriada de volta a -78°C , e a solução do aldeído de Garner [(R)-benzil 4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato] (3.20 g, 12.6 mmol) em THF (15 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi
 5 agitada em temperatura baixa durante a noite (15 h, $T_{\text{max}} = 10^{\circ}\text{C}$). A mistura de reação foi apagada com NH_4Cl (sat. 100 mL) e extraída com EtOAc (50 mL). O solvente foi removido à securo e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna (SiO_2 , usando uma mistura de hexano/EtOAc/acetona) e
 10 o produto foi obtido como um óleo incolor (1.697 g, 36 % rendimento).

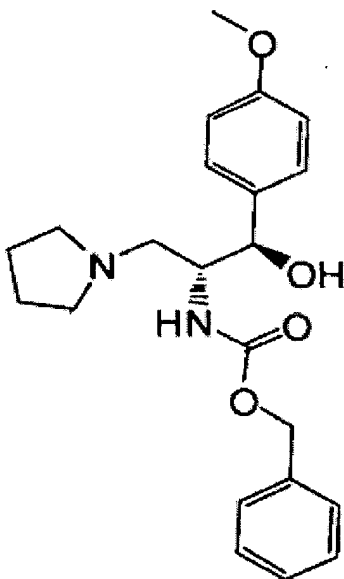
Exemplo 2A3. Preparação de benzil C1R. 2R)-1.3-dihidroxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato



15 Uma mistura de benzil 4-(hidroxi-(4-metoxifenila)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato (1.679 g, 4.5 mmol) e Amberlyst 15 (1.85 g) em MeOH (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A mistura

foi centrifugada e o sólido foi lavado com MeOH (2 X 40 mL). O solvente foi removido à secura e depois da purificação por cromatografia em coluna (SiO₂ usando uma mistura de CH₂Cl₂/EtO Ac) o produto foi obtido como um sólido branco (1.26 g, 84 % rendimento).

Exemplo 2A4. Síntese do composto 289: benzil (IR, 2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenila)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato

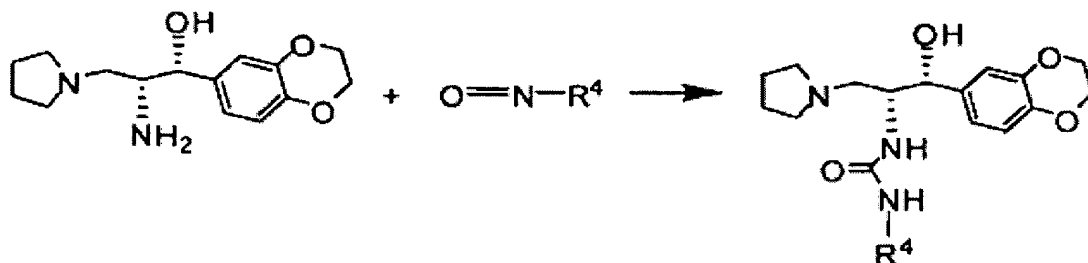


Cloreto de mesitila (0.28 mL, 3.6 mmol) foi adicionado lentamente à solução fria (-10 °C) de benzil (IR, 2R)-1,3-dihidroxi-1-(4-metoxifenila)propan-2-ilcarbamato (1.07 g, 3.23 mmol) em piridina (1.5 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos e então pirrolidina (2.7 mL, 33 mmol) foi adicionada lentamente à mistura. A mistura foi aquecida a 45 °C por 6 horas e então o solvente foi removido à secura. Depois da purificação por cromatografia em coluna (SiO₂, usando uma mistura de CH₂Cl₂, MeOH, NH₄OH), o produto foi

obtido como um óleo limpo (0.816 g, 66 % rendimento).

Exemplo 3; Síntese de Derivado de ceramidas:

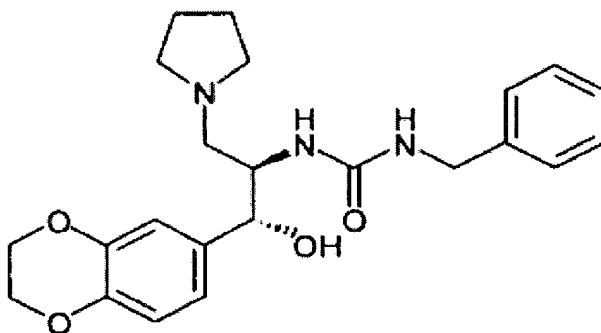
Procedimento gerais para o Síntese de Análogos de Uréia



5 (Esquema 5)

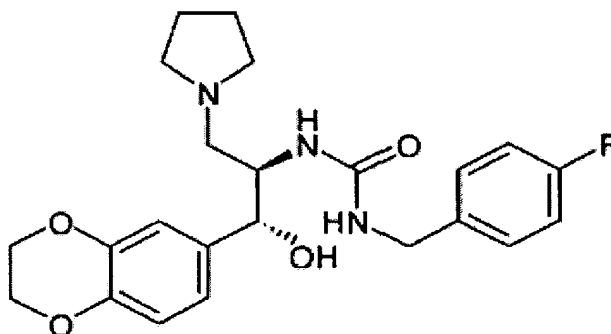
(1R, 2R)-2-amino-(2,3 -dihidrobenzo [β] [1,4]dioxin-6-il)-3 -(pirrolidin-1-il) propan-1-ol, preparado de acordo com a preparação de intermediário 4 de Patente US 6,855,830 (cujos ensinamentos são todos incorporados aqui por
10 referência), foi dissolvida em cloreto de metileno e oléculas 5A peneiradas ativadas foram adicionadas à solução, seguido por adição do isocinato específico (R⁴NO). Os tempos de reação variaram dependendo da substituição de isocinato de uma a doze horas. Compostos 6, 7, 10, 17, 40,
15 41, 42, 43, 68, 69, 70, 71, 80, 81, 82, 133, 257, 261, 286 e 287, mostrados nos Exemplos 3A1 - 3A21 abaixo, foram preparados seguindo a reação do Esquema 5. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna.

Exemplo 3A1. Preparação do composto 6: 1-benzil-3-
20 ((1R,2R)-1-(2,3- dihidrobenzo [β] [1,4]dioxin-6-il)-1-
hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)uréia



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 5H), 2.6-2.7 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.0 (br, 1H), 6.6-6.9 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5 H); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 412.2 [M+H]

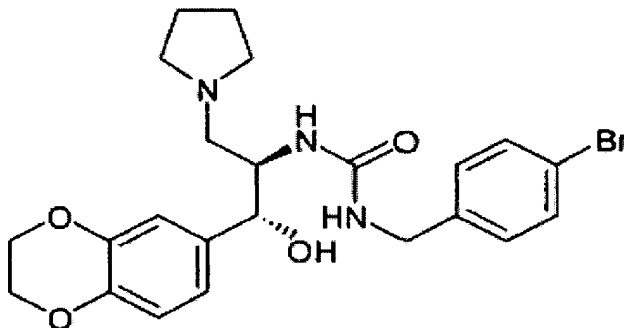
Exemplo 3A2. Preparação do composto 17: 1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4- fluorobenzil)uréia



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.6-7.1 (m, 7H); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 430.2 [M+H].

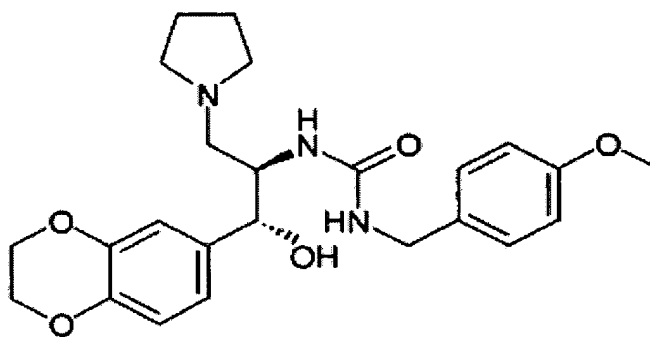
Exemplo 3A3. Preparação do composto 40: 1-(4-bromobenzil)-3-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)uréia

,4ldioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)uréia



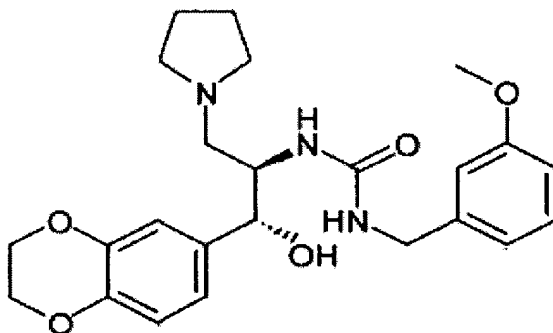
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.8 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 2H) 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.6-5.8 (br, 1H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (d, 2H); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$ m/z 490 [M], 491 [M+H], 492 [M+2].

Exemplo 3A4. Preparação do composto 41: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo [β] [1,4] dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3 -(4- metoxibenzil)uréia



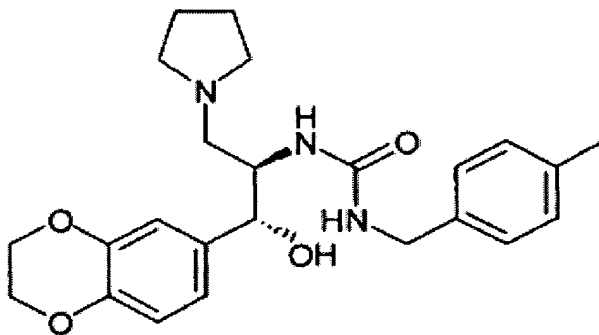
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.5-5.7 (br, 1H), 6.6-6.8 (m, 5H), 7.1 (d, 2H); MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ m/z 442.2 [M+H]

Exemplo 3A5. Preparação do composto 80: 1-((1R, 2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(3-metoxibenzil)uréia



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.1-4.2 (s, 6H), 4.8 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 5.2-5.4 (br, 1H), 6.6-6.8 (m, 6H), 7.2 (dd, 1H); MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ m/z 442.2 [M+H]

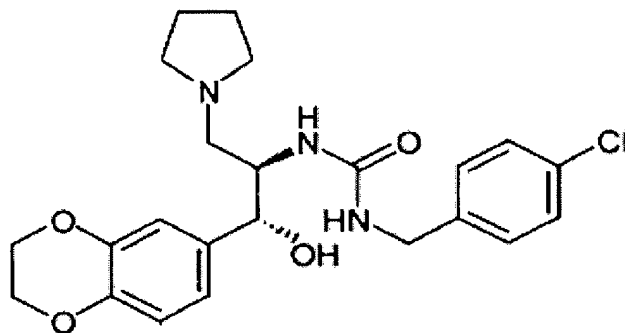
10 Exempl 3A6. Preparação do composto 42: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-metilbenzil)uréia



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4-5.6 (br, 1H), 6.7-7.1 (m,

7H); MS (for $C_{24}H_{31}N_3O_4$ m/z 426.2 [M+H]

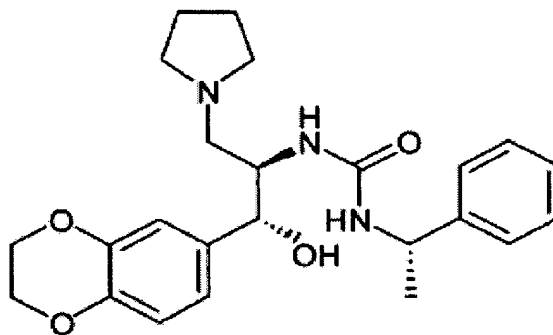
Exempl 3A7. Preparação do composto 43: 1-(4-clorobenzil)-3-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)uréia



5

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.7 (s, 4H), 2.5-2.7 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 6H), 4.8 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4-5.5 (br, 1H), 6.7-6.9 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.3 (d, 2H); MS para $C_{23}H_{28}N_3ClO_4$ m/z 446 [M+H], 447.5 [M+2].

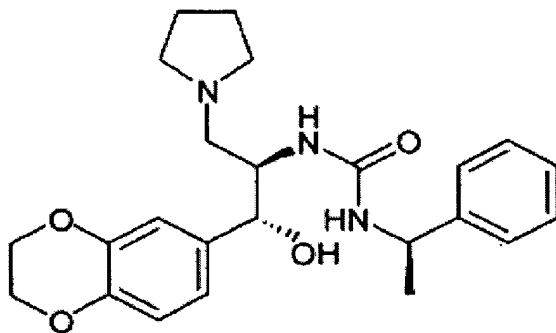
10 Exemplo 3A8. Preparação do composto 10: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-feniletil)uréia



15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.4 (d, 3H), 1.6 (s, 4H), 2.2-2.5 (m, 4H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.9 (m, 1H),

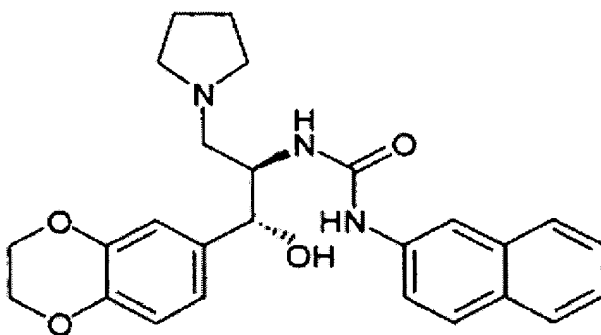
4.2 (s, 4H), 4.5 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.1-5.3 (br, 1H), 6.6-6.9 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5H); MS para $C_{24}H_{31}N_3O_4$ m/z 426.2 [M+H].

Exemplo 3A9. Preparação do composto 286: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo [β] [1.4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-((RV 1 -feniletil)uréia



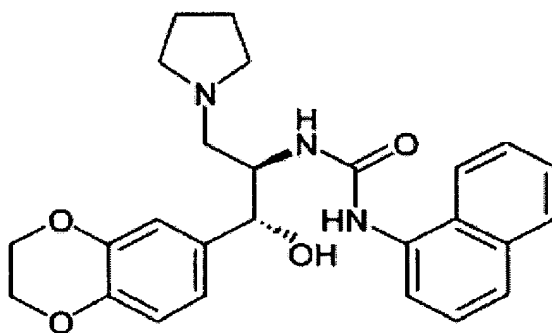
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 1.3 (d, 3H), 1.7 (s, 4H), 2.2-2.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.6-4.7 (m, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.6-5.7 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); MS para $C_{24}H_{31}N_3O_4$ m/z 426.0 [M+H].

Exemplo 3A10. Preparação do composto 69: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β1]1.4]dioxin-6-il)-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(naftaleno-2-il)uréia



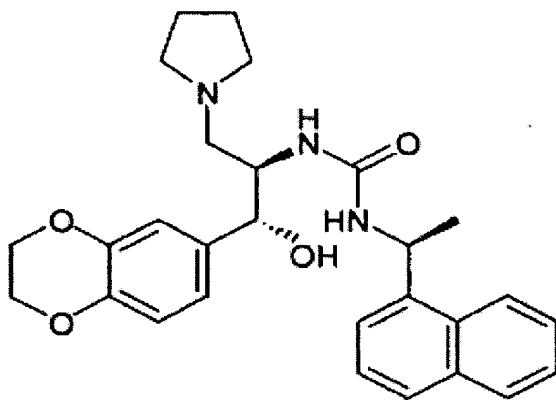
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4–2.8 (m, 6H), 4.1 (s, 5H), 4.8 (s, 1H), 6.0 (d, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1–7.8 (m, 7H); MS para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 448.1 [M+H].

Exemplo 3A11. Preparação do composto 288: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenceno [β][1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(naftaleno-1-il)uréia



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4 (s, 4H), 2.6 (d, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.2–7.6 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (d, 1H); MS para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 448.1 [M+H].

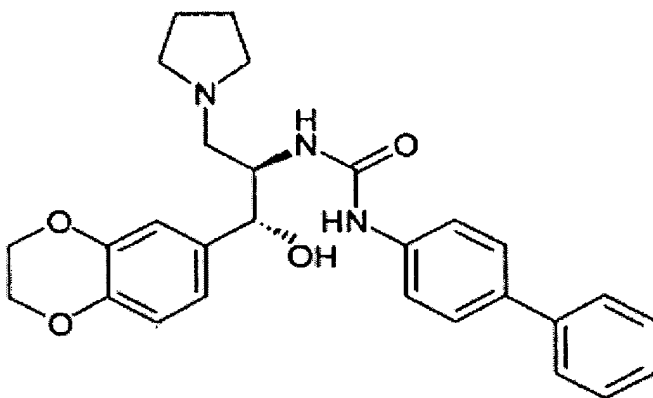
Exemplo 3A12. Preparação do composto 71: 1-((1R,2R)-1-(2,3- dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3 -(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3 -((S)-1-(naftaleno-1-il)etiluréia



5

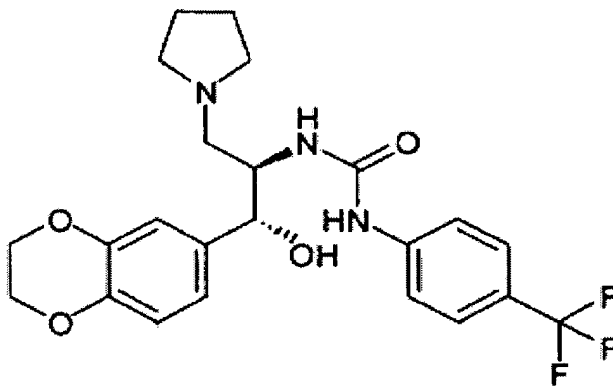
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (s, 4H), 1.5 (d, 3H), 2.3 (s, 4H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.9 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.7 (s, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.3 (br, 1H), 5.5 (br, 1H), 6.6 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.1 (d, 1H); MS para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 476.2 [M+H].

Exemplo 3A13. Preparação do composto 70: 1-(bifenila-4-il)-3-((1R,2R)-1-(2,3- dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)uréia



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.6–2.8 (m, 6H), 4.1 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.9 (br, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2–7.6 (m, 9H); para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$
 5 m/z 474.1 [M+H].

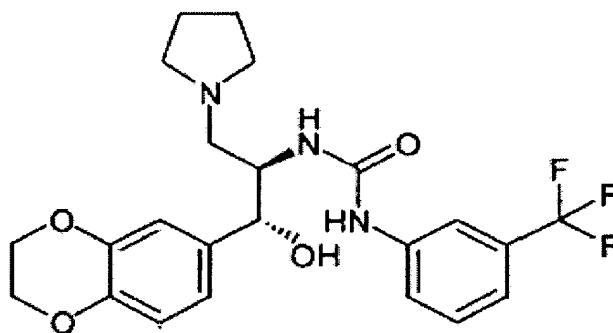
Exemplo 3A14. Preparação do composto 81: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)uréia



10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4–2.7 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 2H); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 465.97 [M+H].

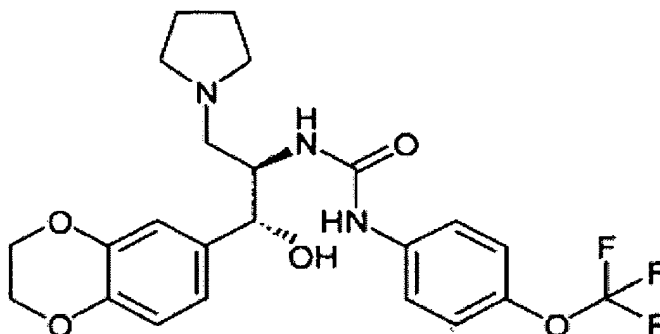
Exemplo 3A15. Preparação do composto 68: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenila)uréia



5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.5-2.9 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H); MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 466.0 [M+H].

10 Exemplo 3A16. Preparação do composto 82: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenila)uréia

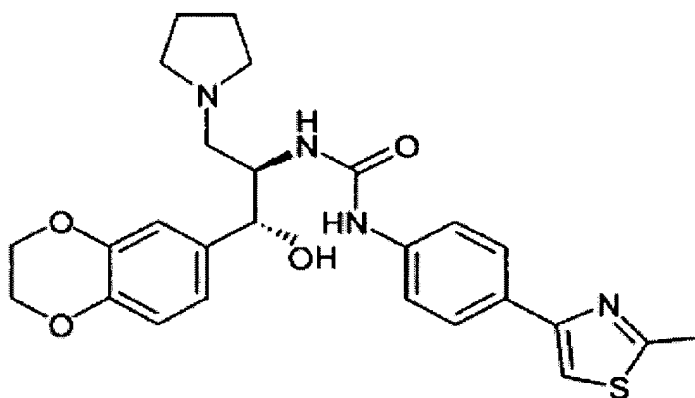


15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.7 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H),

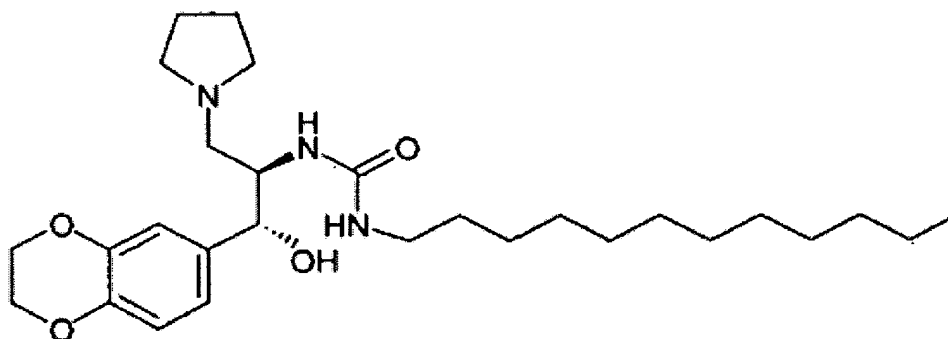
6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (d, 2H); MS para $C_{23}H_{26}F_3N_3O_5$ m/z 481.5 [M], 482.5 [M+H].

Exempl 3A17. Preparação do composto 133: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo [β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)uréia



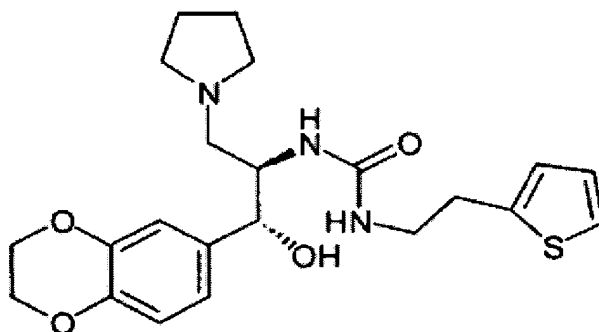
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.7 (m, 6H), 2.7 (s, 3H), 4.1 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.7 (d, 2H); MS para $C_{26}H_{30}N_4O_4S$ m/z 494.9 [M+H].

Exemplo 3A18. Preparação do composto 7: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[β] [1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-dodeciluréia



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.9 (t, 3H), 1.3 (br, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (s, 4H), 2.5-2.7 (m, 6H), 3.1 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (s, 4H), 4.4 (br, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.7-6.8 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H); MS para $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3$ (M m/z 489.7 [M+H], 490.9 [M+2]).

Exemplo 3A19. Preparação do composto 287: 1-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3-(2-(tiofenil-2-il)etil)uréia

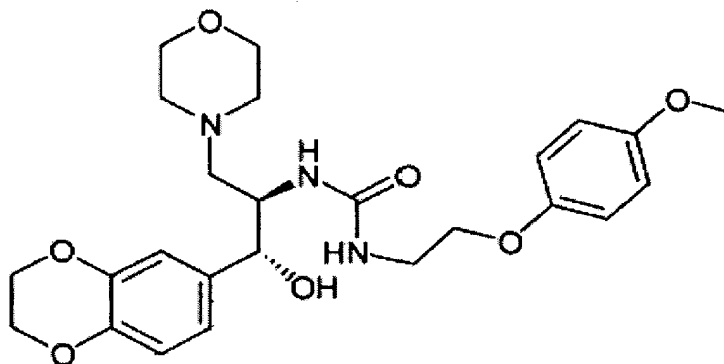


10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.5-2.7 (m, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.8 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 2H), 4.9 (d, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (dd-1H), 7.1 (d, 1H); MS para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ m/z 432.1 [M+H].

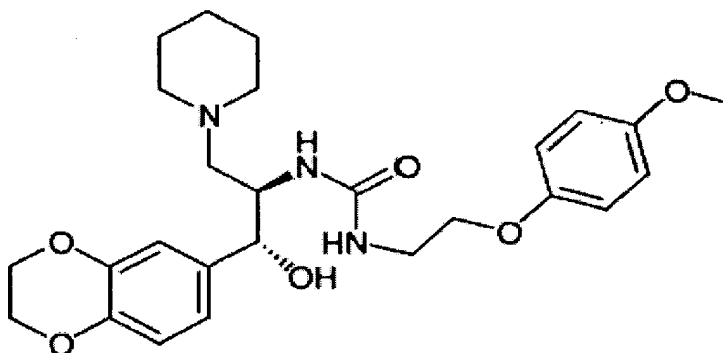
Exemplo 3A20. Preparação do composto 257: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo [β][1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-3-morfolinopropan-2-il)-3-(4-metoxifenoxi)propanamida

15



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.4-2.6 (m, 7H), 2.7 (dd, 1H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4-4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 7H); MS para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ m/z 473.1 [M+H].

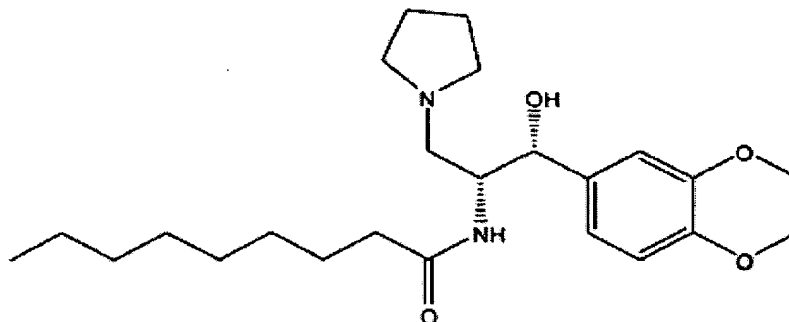
Exemplo 3A21. Preparação do composto 261: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il-1-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propan-2-il)-3-(4-metoxifenoxi)propanamida



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (br, 2H), 1.6 (br, 4H), 2.2-2.8 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.9 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 7H); MS para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 471.1 [M+H].

Exemplo 4; Composto A (N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo [β][1,4]dioxin-6-il-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-

il)nonanamida) PKD efetivamente inibida em um modelo de camundongo



Projeto:

5 Aos camundongos jck foi administrado o Composto A ad libitum in feed (0.225% Composto A misturado com uma dieta padrão em pó) dos 26-64 dias de idade. Os camundongos jck de controle foram alimentados com a uma dieta em pó de controle dos 26-64 dias de idade. Em 63 dias de idade, 10 animais foram transferidos para jaulas metabólicas por 24 horas para coletar urina. Em 64 dias de idade, animais foram sacrificados por administração de CO₂. Sangue foi coletado por punção cardíaca para isolamento do soro. Rins foram isolados e biseccionados; metade de cada rim foi 15 fixada em 4% paraformaldeído em PBS

10 durante a noite para incorporação de parafina e marcação H&E.

Resultados:

Resultados são resumidos na tabela 1 e discutidos 20 abaixo.

Tabela 1. Resumo de resultados, 0,225% Composto A em feed, 26-64 dias de idade						
No de animais	Gênero	Dose (mg/kg)	Peso Corporal (g)	Razão K/BW (%)	Volume Cístico (% BW)	BUN (MG/dL)
9	M	Veículo	22,03 ± 1,58	7,55 ± 1,65	2,86 ± 1,04	90,11 ± 10,02
9	M	tratado	18,43 ± 1,82*	4,46 ± 0,46*	0,88 ± 0,23*	39,25 ± 10,70*
10	F	Veículo	19,20 ± 1,80	4,94 ± 0,73	1,22 ± 0,41	50,50 ± 14,32
10	F	tratado	15,93 ± 1,65*	3,57 ± 0,58*	0,58 ± 0,29*	34,67 ± 9,41*
*, p<0,05% em comparação com o controle (teste-t bicaudal)						

Rim e peso corporal

Total de peso corporal e peso de rim foram determinados em sacrifício. Uma redução estatisticamente
 5 significativa do total de peso corporal foi observada (p-valor <0.05, teste-t bicaudal). Uma diferença significativa em proporção peso rim/de peso corporal foi também observada (p-valor <0.05, teste-t bicaudal) para animais tratados, sugerindo eficácia da droga.

10 Volume do cisto:

Volume do cisto foi medido por quantificação da percentagem de área cística em seções histológicas de rins de animais tratados e de controle, multiplicado pela razão rim/peso corporal. Uma diminuição significativa em volume do
 15 cisto foi observada (p-valor <0.05, teste-t bicaudal) para animais tratados.

Função renal:

Os níveis de nitrogênio de uréia sanguínea (BUN) foram determinados em soro de uma amostra derivada de animais em
 20 sacrifício. Os níveis BUN foram elevados nos controles não tratados, enquanto animais tratados demonstraram uma redução significativa dos níveis de BUN (p-valor <0.05,

teste-t bicaudal).

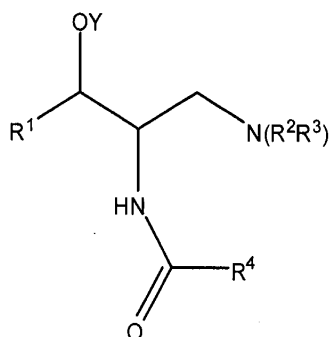
Conclusão:

Administração do composto A em feed em 0.225% resultou em uma redução estatisticamente significativa de doença
5 cistóica, como medido pela razão rim/peso corporal e volume do cisto. Isto foi acompanhado por função renal melhorada em animais tratados relativos aos controles. Essas melhoras foram observadas em machos e fêmeas. Assim, isso demonstra que a inibição de glucosilceramida sintase é uma estratégia
10 efetiva para tratar doença renal policística.

Enquanto esta invenção foi particularmente mostrada e descrita com referências aos seus exemplos de modalidades, vai ser entendida por aquele versado na técnica que várias mudanças em formas e detalhes podem ser feitas aqui sem
15 sair do escopo da invenção embasada pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

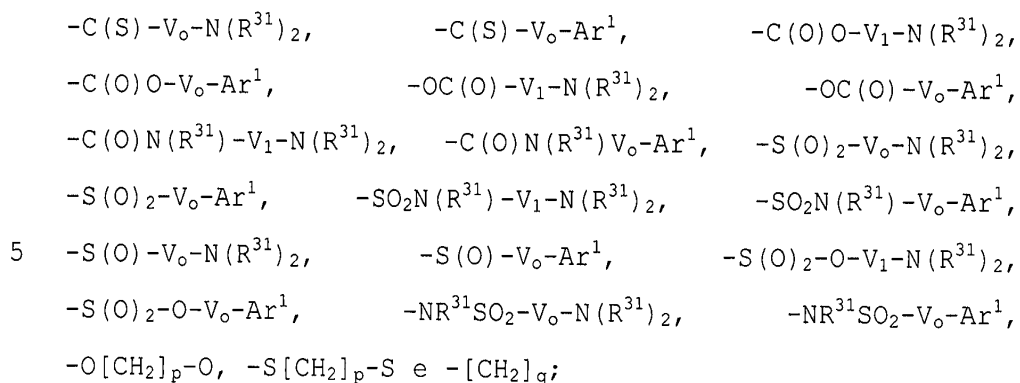
1. Uso de um composto caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratar doença renal policística, o composto representado pela
5 seguinte fórmula estrutural:



10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que

R¹ é um grupo fenila opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila, haloalquila, Ar¹, -OR³⁰, -O(haloalquila), -SR³⁰, -NO₂, -CN, -NCS, -N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)R³⁰, -NR³¹C(O)OR³², -N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -C(O)R³⁰, -C(S)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)N(R³¹)₂, -S(O)₂R³⁰, -SO₂N(R³¹)₂, -S(O)R³², -SO₃R³², -NR³¹SO₂N(R³¹)₂, -NR³¹SO₂R³², -Vₒ-Ar¹, -Vₒ-OR³⁰, -Vₒ-O(haloalquila), -Vₒ-SR³⁰, -Vₒ-NO₂, -Vₒ-CN, -VₒN(R³¹)₂, -Vₒ-NR³¹C(O)R³⁰, -Vₒ-NR³¹CO₂R³², -Vₒ-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -Vₒ-C(O)R³⁰, -Vₒ-C(S)R³⁰, -Vₒ-CO₂R³⁰, -Vₒ-OC(O)R³⁰, -Vₒ-C(O)N(R³¹)₂, -Vₒ-S(O)₂R³², -Vₒ-SO₂N(R³¹)₂, -Vₒ-S(O)R³², -Vₒ-SO₃R³², -Vₒ-NR³¹SO₂N(R³¹)₂, -Vₒ-NR³¹SO₂R³², -O-Vₒ-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹)₂, -S-Vₒ-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-Vₒ-Ar¹, -N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-Vₒ-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-Vₒ-Ar¹, -C(O)-Vₒ-N(R³¹)₂, -C(O)-Vₒ-Ar¹,

20
25



cada V_o é independentemente um grupo alquilenos C1-C10;

10 cada V_1 é independentemente um grupo alquilenos C2-C10;

Ar^1 é um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada qual independentemente é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila, amino, 15 alquilamino, dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi, alcóxicarbonila, alquilcarbonil e haloalquila;

cada R^{30} é independente

i) hidrogênio;

20 ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada qual independentemente é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, 25 haloalcóxi, alcóxicarbonila, alquilcarbonila e haloalquila; ou

iii) um grupo alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, amino, alquilamino,

dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi, alcoxycarbonila, alquilcarbonila e haloalquila;

cada R^{31} é, independentemente, R^{30} , $-\text{CO}_2R^{30}$, $-\text{SO}_2R^{30}$ ou $-\text{C}(\text{O})R^{30}$; ou

5 $-\text{N}(R^{31})_2$ em conjunto é um grupo heterocíclico não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{alquila C1-C6})$, alquila C1-C6, haloalquila C1 C6, hidróxi, alcóxi C1-C6, nitro, ciano, 10 (alcoxi C1-C6) carbonila, (alquila C1-C6) carbonila, haloalcóxi C1-C6, amino, (alquila C1-C6) amino e (dialquila C1-C6) amino;

cada R^{32} é independente:

i) um grupo arila ou um grupo 15 heteroarila, cada qual independentemente é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi, alquilcarbonil e haloalcóxi e haloalquila; ou

20 ii) um grupo alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi, alquilcarbonil e haloalquila;

25 cada p é independentemente 1, 2, 3 ou 4;

cada q é independente 3, 4, 5 ou 6;

$-\text{N}(R^2R^3)$ é um grupo heterocíclico contendo nitrogênio não aromático de 5 ou 6 elementos opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do

grupo consistindo de halogênio, alquila, haloalquila,
 $-OR^{40}$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^{40}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{41})_2$,
 $-NR^{41}C(O)R^{40}$, $-NR^{41}C(O)OR^{42}$, $-N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{40}$,
 $-C(S)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-S(O)_2R^{42}$,
5 $-SO_2N(R^{41})_2$, $-S(O)R^{42}$, $-SO_3R^{42}$, $-Ar^2$, $-V_2-Ar^2$, $-V_2-OR^{40}$,
 $-V_2-O(\text{haloalquila})$, $-V_2-SR^{40}$, $-V_2-NO_2$, $-CN-V_2$, $-V_2-N(R^{41})_2$,
 $-V_2-NR^{41}C(O)R^{40}$, $-V_2-NR^{41}CO_2R^{42}$, $-V_2-N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$,
 $-V_2-C(O)R^{40}$, $-V_2-C(S)R^{40}$, $-V_2-CO_2R^{40}$, $-V_2-OC(O)R^{40}$,
 $-V_2-C(O)N(R^{41})_2$, $-V_2-S(O)_2R^{42}$, $-V_2-SO_2N(R^{41})_2$, $-V_2-S(O)R^{42}$,
10 $-V_2-SO_3R^{42}$, $-O-V_2-Ar^2$ e $-S-V_2-Ar^2$;

cada V_2 é independentemente um grupo
alquileno C1-C4;

Ar^2 é um grupo arila ou um grupo
heteroarila, cada qual independentemente é opcionalmente
15 substituído com um ou mais substituintes selecionados do
grupo consistindo de halogênio, alquila C1-C6, amino,
alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6,
nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcoxicarbonila
C1-C6, alquilcarbonila C1-C6 e haloalquila C1-C6;

20 cada R^{40} é independente:

i) hidrogênio;

ii) um grupo arila ou um grupo
heteroarila, cada qual independentemente é opcionalmente
substituído com um ou mais substituintes selecionados do
25 grupo consistindo de halogênio, alquila C1-C6, amino,
alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6,
nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcoxicarbonila
C1-C6, alquilcarbonila C1-C6 e haloalquila C1-C6; ou

iii) um grupo alquila C1-C10
 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes
 selecionados do grupo consistindo de halogênio, amino,
 alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6,
 5 nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcóxicarbonila
 C1-C6, alquilcarbonila C1-C6 e haloalquila C1-C6;

cada R^{41} é, independentemente R^{40} ,
 $-CO_2R^{40}$, $-SO_2R^{40}$ ou $-C(O)R^{40}$; ou

$-N(R^{41})_2$ em conjunto é um grupo
 10 heterocíclico não aromático opcionalmente substituído com
 um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo
 de halogênio, =O, =S, =N(alquila C1-C6), alquila C1-C6,
 haloalquila C1-C6, hidróxi, alcóxi C1-C6, nitro, ciano,
 alcóxicarbonila C1-C6, alquilcarbonila C1-C6, haloalcóxi
 15 C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6;

cada R^{42} é independente:

i) um grupo arila ou um grupo
 heteroarila, cada qual independentemente é opcionalmente
 substituído com um ou mais substituintes selecionados do
 20 grupo consistindo de halogênio, alquila C1-C6, amino,
 alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6,
 nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcóxicarbonila
 C1-C6, alquilcarbonila C1-C6 e haloalquila C1-C6; ou

ii) um grupo alquila C1-C10
 25 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes
 selecionados do grupo consistindo de halogênio, amino,
 alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6,
 nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcóxicarbonila
 C1-C6, alquilcarbonila e haloalquila C1-C6;

R^4 é um grupo alquila C6-C8 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, haloalquila C1-C10, Ar^3 , Ar^3-Ar^3 , $-OR^{50}$, $-O(haloalquila)$, $-SR^{50}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{51})_2$,
 5 $-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-C(O)R^{50}$, $-C(O)OR^{50}$, $-OC(O)R^{50}$, $-C(O)N(R^{51})_2$,
 $-Ar^3-V_4$, $-V-OR^{50}$, $-V_4-O(haloalquila)$, $-V_4-SR^{50}$, $-V_4-NO_2$,
 $-V_4-CN$, $-V_4-N(R^{51})_2$, $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)R^{50}$, $-V_4-CO_2R^{50}$,
 $-V_4-OC(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-V_5-N(R^{51})_2$,
 $-S-V_4-Ar^3$, $-S-V_5-N(R^{51})_2$, $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$,
 10 $-NR^{51}C(O)N-V_4-(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$,
 $-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)O-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)O-V_4-Ar^3$,
 $-OC(O)-V_5-N(R^{51})_2$, $-OC(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$,
 $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$ e $-[CH_2]_q-$; em que:

cada V_4 é independentemente um grupo
 15 alquilenos C1-C10;

cada V_5 é independentemente um grupo alquilenos C2-C10;

cada Ar^3 é independentemente um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada qual independentemente é
 20 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi e haloalquila; e

cada R^{50} é independente

25 i) hidrogênio;
 ii) um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada qual independentemente é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila, amino,

alquilamino, dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi, alcóxicarbonila, alquilcarbonila e haloalquila; ou

5 iii) um grupo alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi, alcóxicarbonila, alquilcarbonila e haloalquila; e

10 cada R^{51} é independentemente R^{50} , $-CO_2R^{50}$, $-SO_2R^{50}$ ou $-C(O)R^{50}$; ou

$-N(R^{51})_2$ em conjunto é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, =O, =S, =N(alquila C1-C6), alquila C1-C6, 15 haloalquila C1-C6, hidróxi, alcóxi C1-C6, nitro, ciano, alcóxicarbonila C1-C6, alquilcarbonila C1-C6, haloalcóxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino C1-C6;

 cada p' é 1, 2, 3 ou 4; e

 cada q' é 3, 4, 5 ou 6;

20 Y é H, $-C(O)R$, $-C(O)OR$ ou $-C(O)NRR'$; e

 R e R' são cada um independentemente -H, um grupo alifático C1-C6 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcóxi C1-C6, 25 haloalcóxi C1-C6, arila e heteroarila; ou um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um independentemente é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcóxi C1-C6, haloalcóxi inferior, grupo

alifático C1-C6 e grupo haloalifático C1-C6; ou

R e R' tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio de NRR' formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste de:

5 halogênio; -OH; -CN; -NCS; -NO₂; -NH₂; alcóxi C1-C6; haloalcóxi C1-C6; grupo alifático C1-C6 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂,

10 alcóxi C1-C6, haloalcóxi C1-C6, arila e heteroarila; e um grupo arila ou um grupo heteroarila, cada um independentemente é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, alcóxi C1-C6,

15 haloalcóxi C1-C6, grupo alifático C1-C6 e grupo haloalifático C1-C6.

2. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R¹ é um grupo fenila opcionalmente substituído

20 com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, nitro, alquila, haloalquila, -OR³⁰, -SR³⁰, -N(R³¹)₂, -Ar¹, -V_o-OR³⁰, -V_o-N(R³¹)₂, -V_o-Ar¹, -O-V_o-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹)₂, -S-V_o-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-V_o-Ar¹, -N(R³¹)-V¹-N(R³¹)₂, -O-[CH₂]_p-O-,

25 -S-[CH₂]_p-S- e [CH₂]_q;

Ar¹ é um grupo fenila cada um opcionalmente substituído com ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila C1-C6, amino, alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6, nitro, ciano,

hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcoxycarbonila C1-C6,
alquilcarbonila C1-C6 e haloalquila C1-C6;

cada R^{30} é independentemente

i) hidrogênio;

5 ii) um grupo fenila opcionalmente
substituído com um ou mais substituintes selecionados do
grupo consistindo de halogênio, alquila C1-C6, amino,
alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6,
nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcoxycarbonila
10 C1-C6, alquilcarbonila C1-C6 e haloalquila C1-C6; ou

iii) um grupo alquila C1-C10
opcionalmente substituído com um ou mais substituintes
selecionados do grupo consistindo de halogênio, amino,
alquilamino C1-C6, dialquilamino C1-C6, alcóxi C1-C6,
15 nitro, ciano, hidróxi, haloalcóxi C1-C6, alcoxycarbonila
C1-C6, alquilcarbonila C1-C6 e haloalquila C1-C6; e

cada R^{31} é independentemente R^{30} , ou $-N(R^{31})_2$
é um grupo heterocíclico não aromático opcionalmente
substituído com um ou mais substituintes selecionados do
20 grupo consistindo de halogênio, =O, =S, =N(alquila C1-C6),
alquila C1-C6, haloalquila C1-C6, hidróxi, alcóxi C1-C6,
nitro, ciano, alcoxycarbonila C1-C6, alquilcarbonila,
haloalcóxi C1-C6, amino, alquilamino C1-C6 e dialquilamino
C1-C6.

25 3. Uso de um composto, de acordo com qualquer
uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de
que $-N(R^2R^3)$ é um grupo pirrolidinil, azetidinil,
piperidinil, piperazinil ou morfolinila opcionalmente
substituído com um ou mais substituintes selecionados do

grupo consistindo de halogênio, alquila C1-C5, haloalquila C1-C5, hidroxila, alcóxi C1-C5, nitro, ciano, alcoxycarbonila C1-C5, alquilcarbonila C1-C5 ou haloalcóxi C1-C5, amino, alquilamino C1-C5 e dialquilamino C1-C5.

5 4. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que Y é -H.

5. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo
10 fato de que $-N(R^2R^3)$ é um grupo pirrolidinil, azetidínil, piperidinil, piperazinil ou morfolínla não substituído.

6. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o grupo fenila representados por R^1 é opcionalmente substituído com
15 um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de $-OR^{30}$, alquila e $-O-[CH_2]_p-O-$.

7. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que $-N(R^2R^3)$ é N-pirrolidinil ou
20 N-morfolínla.

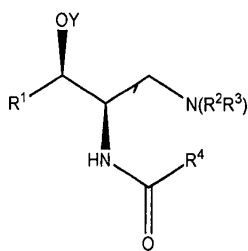
8. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^1 é 4-hidroxifenil ou 3,4-etilenodíoxi-1-fenil.

9. Uso de um composto, de acordo com a
25 reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo fenila representado por R^1 é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de halogênio, alquila, haloalquila, Ar^1 , $-OR^{30}$, $-O(haloalquila)$, $-SR^{30}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^{31})_2$,

- $-\text{NR}^{31}\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{31}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$,
 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{R}^{32}$,
 $-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{V}_o-\text{OR}^{30}$, $-\text{V}_o-\text{O}(\text{haloalquila})$, $-\text{V}_o-\text{SR}^{30}$, $-\text{V}_o-\text{NO}_2$,
5 $-\text{V}_o-\text{CN}$, $-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{V}_o-\text{NR}^{31}\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{V}_o-\text{NR}^{31}\text{CO}_2\text{R}^{32}$,
 $-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{V}_o-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{V}_o-\text{C}(\text{S})\text{R}^{30}$, $-\text{V}_o-\text{CO}_2\text{R}^{30}$,
 $-\text{V}_o-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{V}_o-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{V}_o-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{32}$, $-\text{V}_o-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{31})_2$,
 $-\text{V}_o-\text{S}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{V}_o-\text{SO}_3\text{R}^{32}$, $-\text{V}_o-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{V}_o-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{R}^{32}$,
 $-\text{O}-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{O}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{S}-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{S}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$,
10 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{NR}^{31}\text{C}(\text{O})-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$,
 $-\text{NR}^{31}\text{C}(\text{O})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$,
 $-\text{C}(\text{S})-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{S})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$,
15 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$,
 $-\text{S}(\text{O})-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{V}_o-\text{Ar}^1$, $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2-\text{V}_o-\text{Ar}^1$,
 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$, $-\text{S}-[\text{CH}_2]_p-\text{S}$ e $[\text{CH}_2]_q$.

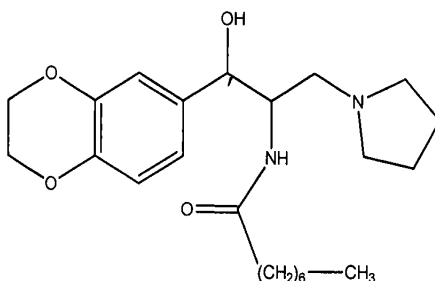
10. Uso de um composto, de acordo com qualquer
 20 uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9,
caracterizado pelo fato de que a doença renal policística é
 uma doença renal policística autossômica dominante.

11. Uso de um composto, de acordo com a
 reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto
 25 é representado pela seguinte fórmula estrutural:



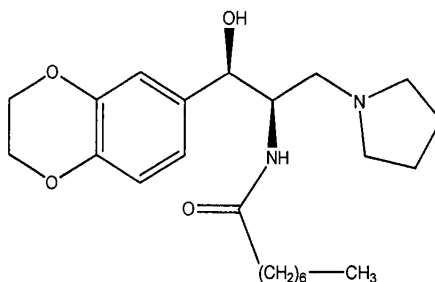
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Uso de um composto **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratar doença renal policística, o composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



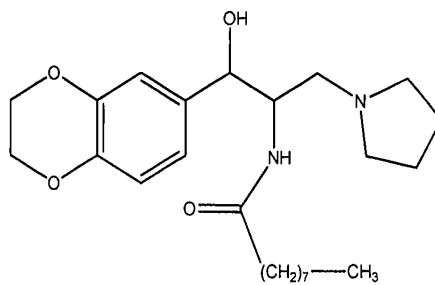
- 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto é representado pela seguinte fórmula estrutural:



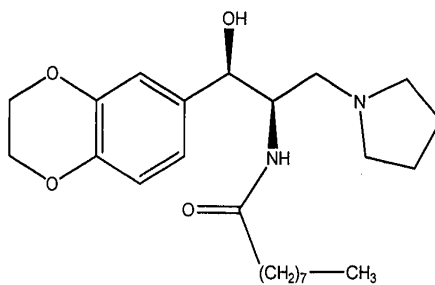
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 15 14. Uso de um composto **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratar doença renal policística, o composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



5 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

15. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o composto é representado pela seguinte fórmula estrutural:



10 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

USO DE UM COMPOSTO DERIVADO DE CERAMIDA

Uso de um composto para a fabricação de um medicamento para tratar doença renal policística, o
5 composto representado pela Fórmula de estrutura (1) ou seu sal farmaceuticamente aceitável.