



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

(21) PI 0715677-4 A2



\* B R P I 0 7 1 5 6 7 7 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 13/08/2007  
(43) Data da Publicação: 09/07/2013  
(RPI 2218)

(51) Int.Cl.:

C07C 237/22  
C07C 255/57  
C07C 271/22  
C07C 275/24  
C07D 213/40  
C07D 213/81  
C07D 261/18  
C07D 275/02  
C07D 279/02  
C07D 307/79  
C07D 333/20  
C07D 333/38  
C07D 333/44  
C07D 335/18  
A61K 31/16

(54) Título: AMIDAS SUBSTITUÍDAS DI-AROMÁTICAS COMO INIBIDORES PARA GLYT1

(30) Prioridade Unionista: 21/08/2006 EP 06 119234.0

(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche AG

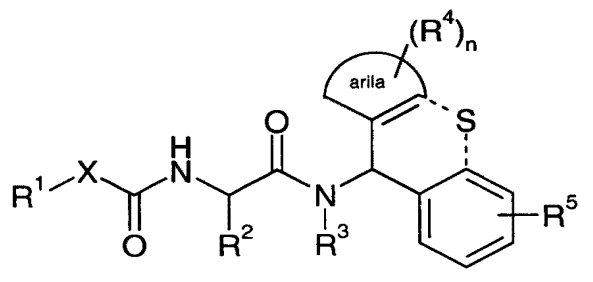
(72) Inventor(es): Emmanuel Pinard, Robert Narquizian, Synese Jolidon

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigbler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007058350 de 13/08/2007

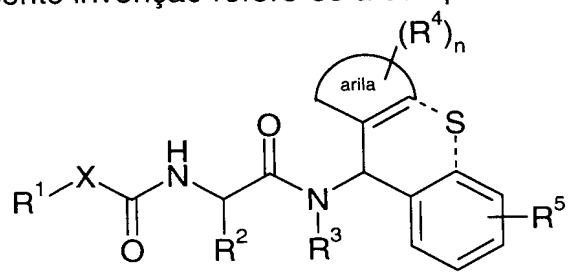
(87) Publicação Internacional: WO 2008/022938de 28/02/2008

(57) Resumo: AMIDAS SUBSTITUÍDAS DI-AROMÁTICAS COMO INIBIDORES PARA GLYT1. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral em que é um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros; R<sup>1</sup> é cicloalquila ou é arila ou heteroarila, em que pelo menos um anel é aromático por natureza, não-substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halógeno, alquila inferior, alquila inferior substituída por halógeno, alcóxi inferior substituído por halógeno, -C(O)-alquila inferior, -S(O) 2-alquila inferior, nitro ou ciano; R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila inferior; R<sup>3</sup> é hidrogênio ou alquila inferior; R<sup>4</sup> é halógeno, alquila inferior, alquila inferior substituída por halógeno, alcóxi inferior, alquila inferior substituída por halógeno; X é uma ligação, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, CH<sub>2</sub>O- ou -CH<sub>2</sub>NH-; A linha pontilhada denota uma ligação ou não; n é 1 ou 2; m é 1, 2 ou 3; e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do mesmo e seu uso no tratamento de distúrbios e neuropsiquiátricos.




Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AMIDAS  
SUBSTITUÍDAS DI-AROMÁTICAS COMO INIBIDORES PARA GLYT1".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral I



em que

5  é um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros;

$R^1$  é cicloalquila ou é arila ou heteroarila, em que pelo menos um anel é aromático por natureza, não-substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halógeno, alquila inferior, alquila inferior substituída por halógeno, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halógeno, -C(O)-alquila inferior, -S(O)<sub>2</sub>-alquila inferior, nitro ou ciano;

$R^2$  é hidrogênio ou alquila inferior;

$R^3$  é hidrogênio ou alquila inferior;

15  $R^4$  é halógeno, alquila inferior, alquila inferior substituída por halógeno, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halógeno ou nitro;

$R^5$  é hidrogênio, halógeno, alquila inferior ou alquila inferior substituída por halógeno;

X é uma ligação, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- ou -CH<sub>2</sub>NH-;

A linha pontilhada denota uma ligação ou não;

20 n é 1 ou 2;

m é 1, 2 ou 3;

e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral I, a composições farmacêuticas que os contenham e seu uso no tratamento de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos.

Surpreendentemente foi descoberto que os compostos da fórmu-

la geral I são bons inibidores do transportador de glicina 1 (GlyT-1), e que eles têm uma boa seletividade para inibidores do transportador de glicina 2 (GlyT-2).

Esquizofrenia é uma doença neurológica progressiva e devastadora caracterizada por sintomas positivos episódicos tais como ilusões, alucinações, distúrbios do pensamento e psicoses e sintomas negativos persistentes tais como ausência ou diminuição na quantidade de tônus emocional, atenção prejudicada e afastamento social, e danos cognitivos (Lewis DA e Lieberman JA, *Neuron*, 2000, 28:325-33). Há décadas, pesquisas têm sido focadas na hipótese de "hiperatividade dopaminérgica" que tem conduzido a intervenções terapêuticas envolvendo bloqueio do sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ e Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2001, 5 (4): 507-518; Nakazato A e Okuyama S, *et al.*, 2000, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10 (1): 75-98). Esta abordagem farmacológica deficientemente trata sintomas negativos e cognitivos que são os melhores prognósticos de resultado funcional (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 1999, 174 (suppl. 28): 44-51).

Um modelo complementar de esquizofrenia foi proposto em meados de 1960 com base na ação psicotomimética causada pelo bloqueio do sistema de glutamato por compostos como fenciclidina (PCP) e agentes relacionados (cetamina) que não são antagonistas do receptor de NMDA competitivos. Interessantemente em voluntários saudáveis, a ação psicotomimética induzida por PCP incorpora sintomas positivos e negativos assim como disfunção cognitiva, assim muito parecido com esquizofrenia em pacientes (Javitt DC *et al.*, 1999, *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679 e refs. aqui). Além disso, camundongos transgênicos expressando níveis reduzidos das anormalidades de conduta exibidas na subunidade NMDAR1 similares àquelas observadas em modelos farmacologicamente induzidos de esquizofrenia, suportando um modelo em que atividade do receptor de NMDA reduzida resulta em ações como esquizofrenia (Mohn AR *et al.*, 1999, *Cell*, 98: 427-236).

A neurotransmissão de glutamato, em particular atividade do receptor de NMDA, desempenha um papel crítico na plasticidade sináptica, aprendizado e memória, tais como os receptores de NMDA parecem servir

como um comutador graduado para comutar o início de plasticidade sináptica e formação da memória (Hebb DO, 1949, *The organization of behavior*, Wiley, NY; Bliss TV e Collingridge GL, 1993, *Nature*, 361: 31-39). Camundongos transgênicos que superexpressam a subunidade NR2B de NMDA  
5 exibem plasticidade sináptica realçada e capacidade superior no aprendizado e memória (Tang JP *et al.*, 1999, *Nature*: 401- 63-69).

Assim, se um déficit de glutamato for implicado na fisiopatologia de esquizofrenia, o aumento da transmissão de glutamato, em particular por intermédio de ativação de receptor de NMDA, seria prognosticado para pro-  
10 duzir efeitos tanto anti-psicóticos quanto de aumento cognitivo.

Sabe-se que o aminoácido glicina tem pelo menos duas funções importantes no CNS. Ele age como um aminoácido inibitório, ligando-se a receptores de glicina sensíveis em estriquina, e ele também influencia a atividade excitatória, agindo como um coagonista essencial com glutamato pa-  
15 ra função de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Embora o glutamato seja liberado em uma maneira dependente da atividade de terminais sinápticos, a glicina está aparentemente presente em um nível mais constante e parece modular/controlar o receptor quanto sua resposta ao glutamato.

Um dos modos mais eficazes para controlar as concentrações sinápticas do neurotransmissor é influenciar sua reabsorção nas sinapses. Transportadores de neurotransmissor por remoção de neurotransmissores do espaço extracelular, podem controlar sua existência extracelular e deste modo modular a magnitude da transmissão sináptica (Gainetdinov RR *et al*,  
20 2002, *Trends in Pharm. Sci.*, 23(8): 367-373).

Transportadores de glicina, que formam parte da família de sódio e cloreto de transportadores de neurotransmissor, desempenham um papel importante na terminação de ações glicinérgicas pós sinápticas e ma-  
25 nutenção da concentração de glicina extracelular baixa por reabsorção de glicina em terminais de nervo pré-sináptico e envolvendo processos gliais  
30 finos.

Dois genes de transportador de glicina diferentes foram clonados (GlyT-1 e GlyT-2) do cérebro de mamífero, que dão origem a dois transpor-

tadores com ~50 % de homologia de seqüência de aminoácido. GlyT-1 apresenta quatro isoformas que originam-se da união alternativa e uso de promotor alternativo (1a, 1b, 1c e 1d). Apenas duas destas isoformas foram encontradas no cérebro de roedor (GlyT-1a e GlyT-1b). GlyT-2 também apresenta algum grau de heterogeneidade. Duas isoformas de GlyT-2 (2a e 2b) foram identificadas em cérebros de roedores. GlyT-1 é conhecida estar localizado em CNS e em tecidos periféricos, ao passo que GlyT-2 é específico para o CNS. GlyT-1 tem uma distribuição predominantemente glial e é encontrado não apenas em áreas correspondentes aos receptores de glicina sensíveis em estricnina mas também fora destas áreas, onde ele foi postulado estar envolvido na modulação de função do receptor de NMDA (Lopez-Corcuera B *et al.*, 2001, *Mol. Mem. Biol.*, 18: 13-20). Assim, uma estratégia para realçar a atividade do receptor de NMDA é elevar a concentração de glicina no microambiente local de receptores de NMDA sinápticos por inibição do transportador de GlyT-1 (Bergereon R. *Et al.*, 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 15730 a 15734; Chen L *et al.*, 2003, *J. Neurophysiol.*, 89 (2): 691-703).

Inibidores dos transportadores de glicina são adequados para o tratamento de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos. A maioria dos estados de doenças implicados são psicoses, esquizofrenia (Armer RE e Miller DJ, 2001, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572), distúrbios psicóticos de humor tais como distúrbio depressivo maior severo, distúrbios do humor associados com distúrbios psicóticos tais como mania aguda ou depressão associada com distúrbios bipolares e distúrbios do humor associados com esquizofrenia, (Pralong ET *et al.*, 2002, *Prog. Neurobiol.*, 67: 173-202), distúrbios autísticos (Carlsson ML, 1998, *J. Neural Transm.* 105: 525 a 535), distúrbios cognitivos tais como demências, incluindo demência relacionada à idade e demência senil do tipo de Alzheimer, distúrbios de memória em um mamífero, incluindo um ser humano, distúrbios do déficit de atenção e dor (Armer RE e Miller DJ, 2001, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572).

Assim, o aumento da ativação de Receptores de NMDA por in-

termédio de inibição de GlyT-1 podem levar a agentes que tratam psicoses, esquizofrenia, demência e outras doenças em que processos cognitivos são prejudicados, tais como distúrbios do déficit de atenção ou mal de Alzheimer.

Objetos da presente invenção são os compostos da fórmula I por si, o uso de compostos da fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas à ativação de receptores de NMDA por intermédio de inibição de Glyt-1, sua fabricação, medicamentos com base em um composto de acordo com a invenção e sua produção assim como o uso de compostos da fórmula I em o controle ou prevenção de enfermidades tais como psicoses, disfunção de memória e aprendizado, esquizofrenia, demência e outras doenças em que os processos cognitivos são prejudicados, tais como distúrbios do déficit de atenção ou mal de Alzheimer.

As indicações preferidas usando os compostos da presente invenção são esquizofrenia, dano cognitivo e mal de Alzheimer.

Além disso, a invenção inclui todas as misturas racêmicas, todos os seus enantiômeros e/ou isômeros ópticos correspondentes.

Como usado aqui, o termo "alquila inferior" denota um grupo de cadeia reta ou ramificada saturado contendo de 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, 2-butila, t-butila e similares. Grupos alquila preferidos são grupos com 1 a 4 átomos de carbono.


O termo "cicloalquila" denota um anel saturado ou parcialmente saturado contendo de 3 a 7 átomos de carbono, por exemplo ciclopropila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila ou cicloeptenila.

O termo "halógeno" denota cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "arila" denota um radical de hidrocarboneto aromático cíclico monovalente consistindo em um ou mais anéis fundidos em que pelo menos um anel é aromático por natureza, por exemplo fenila ou naftila.

O termo "heteroarila, em que pelo menos um anel é aromático por natureza" denota um radical de hidrocarboneto aromático cíclico, con-

tendo um, dois ou três heteroátomos, selecionado do grupo consistindo em oxigênio, enxofre ou nitrogênio, por exemplo piridila, quinoxalinila, diidrobenzofuranila, tiofenila, isoxazolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, tiazolila, furila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila ou isotiazolila.


5 O termo  é um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros, que denota um radical de hidrocarboneto aromático cíclico, opcionalmente contendo um, dois ou três heteroátomos, selecionado do grupo consistindo em oxigênio, enxofre ou nitrogênio, por exemplo fenila, tiofenila, isotiazolila, piridila ou piridazinila.

10 O termo "alquila inferior substituída por halógeno" denota um grupo alquila inferior como definido acima, em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um átomo halógeno, por exemplo os seguintes grupos:  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$  ou  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$ .

15 O termo "alcóxi inferior" denota um grupo alquila em que o resíduo de alquila inferior é como definido acima e que é ligado por intermédio de um átomo de oxigênio.

20 O termo "alcóxi inferior substituído por halógeno" denota um grupo alcóxi, em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por halógeno como definido acima.

25 O termo "sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis" inclui sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares.

30 Compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são aqueles, em que  é um grupo aromático de 6 membros, preferencialmente fenila, monossustituído por halógeno, alquila inferior substituída por halógeno ou por alquila inferior,  $\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  são preferencialmente hidrogênio, X é preferencialmente uma ligação e  $\text{R}^1$  é preferencialmente um grupo

arila, não-substituído ou substituído por flúor, ciano ou nitro. Tais compostos são por exemplo

rac-N-(((4-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

5 rac-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

rac-4-flúor-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

10 rac-4-ciano-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

N-((benzidril-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

rac-N-(((3-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

15 rac-4-flúor-N-(((fenil-m-tolil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida  
rac-4-flúor-N-(((4-flúor-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

N-(((bis-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

rac-N-(((3,5-difluoro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

20 rac-N-(((4-cloro-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

rac-4-flúor-N-(((4-flúor-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida


25 rac-4-flúor-N-(((3-flúor-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

rac-4-flúor-N-(((p-tolil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

(((bis-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-amida do ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico ou

30 N-(((bis-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-4-nitro-benzamida.

Compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são

ainda aqueles, em que  é um grupo aromático de 6 membros, preferencialmente fenila, monossustituído por halógeno, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são preferencialmente hidrogênio, X é preferencialmente uma ligação e R<sup>1</sup> é preferencialmente heteroarila, não-sustituída ou substituída por nitro. Tais compostos são por exemplo

5 {{{(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido rac-5-nitro-tiofeno-2-carboxílico

{{{(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido rac-tiofeno-3-carboxílico

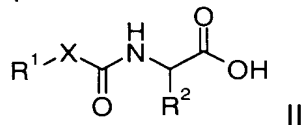
10 {{{[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido 5-nitro-tiofeno-2-carboxílico ou

{{[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido tiofeno-3-carboxílico.

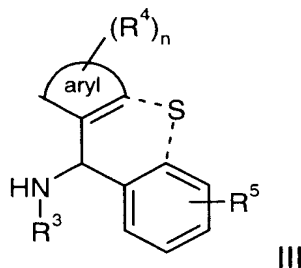
Uma outra modalidade da invenção são compostos da fórmula I, em que X é -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ou -CH<sub>2</sub>O- ou -CH<sub>2</sub>NH- e as outras definições são como descritas acima.

Os presentes compostos da fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, por processos descritos abaixo, processo este que compreende

a) reagir um composto da fórmula II

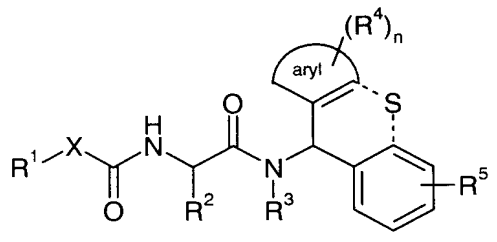


com um composto da fórmula



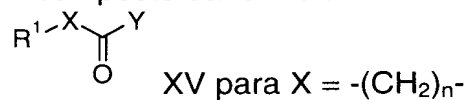
na presença de um agente de ativação tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato), DCC N,N'-d cicloexil-

carbodiimida ou EDCI 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a um composto da fórmula

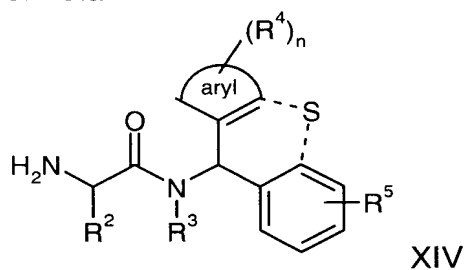


em que os substituintes são como definidos acima, ou

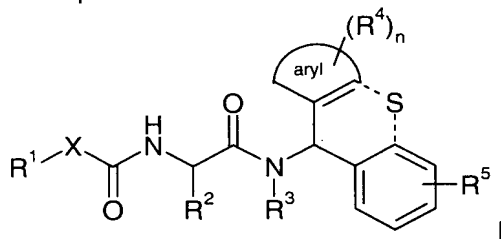
b) reagir um composto da fórmula



5 com um composto da fórmula

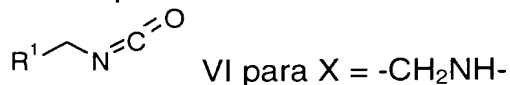


na presença de um reagente de ligação como TBTU, DCC ou EDCI ou com um haleto ácido a um composto da fórmula

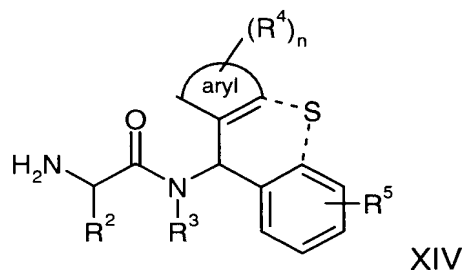


em que os substituintes são como definidos acima e Y é halógeno ou hidróxi, ou

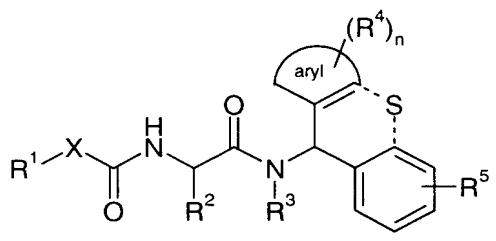
10 c) reagir um composto da fórmula



com um composto da fórmula



a um composto da fórmula



em que os substituintes são como definidos acima.

e se desejado, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

5 Os sais de adição de ácido dos compostos básicos da fórmula I podem ser convertidos a bases livres correspondentes por tratamento com pelo menos um equivalente estequiométrico de uma base adequada tal como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, amônia, e similares.

10 Os compostos da fórmula I podem ser preparados de acordo com variação do processo a) a c), com os seguintes esquemas 1 a 7, e com exemplos de trabalho 1.1 a 1.98.

O material de partida está comercialmente disponível ou pode ser preparado de acordo com métodos conhecidos.

15 As seguintes abreviações foram usadas nos esquemas e exemplos:

TBTU = (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoro-borato)

DCC = N,N'-dicicloexilcarbodiimida

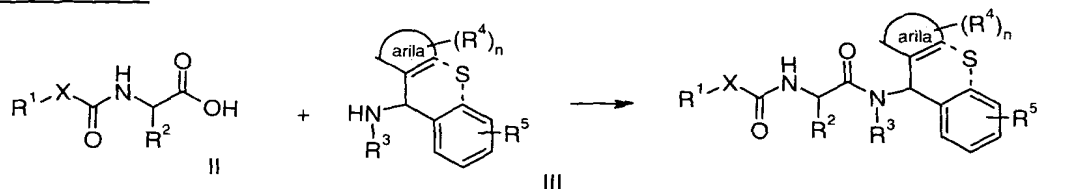
EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

20 DIPEA = etil-diisopropil-amina

O Esquema 1 mostra a preparação de compostos da fórmula I reagindo-se um composto da fórmula II com um composto da fórmula III,

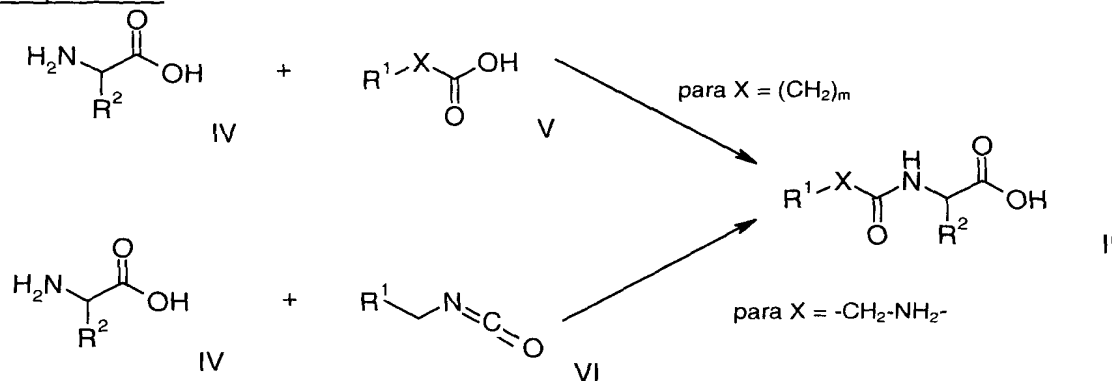
reação esta que pode ser realizada na presença de um agente de ativação tal como TBTU, DCC ou EDCI.

### Esquema 1



Compostos da fórmula II estão comercialmente disponíveis, sua  
5 preparação é descrita na literatura química ou eles podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo ligando-se glicina ou serina com um ácido orgânico na presença de um agente de ativação como TBTU, DCC ou EDCI (quando  $X = -(CH_2)_m-$ ) ou ligando-se glicina ou serina com um isocianato (quando  $X = -CH_2NH-$ ).

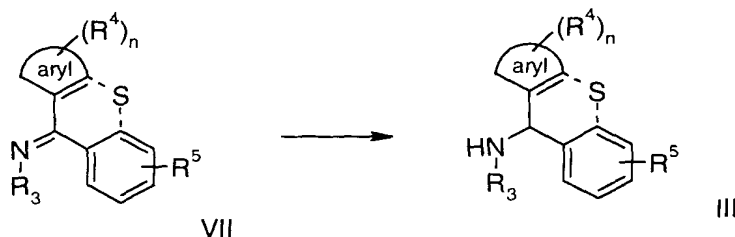
### Esquema 2



Compostos da fórmula III estão comercialmente disponíveis, sua  
preparação é descrita na literatura química ou eles podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica. Estes métodos incluem:

\* Redução de cetiminas ou oximas, como descrito por exemplo por Baruah  
15 *et al.*, Synlett 1999, 409.

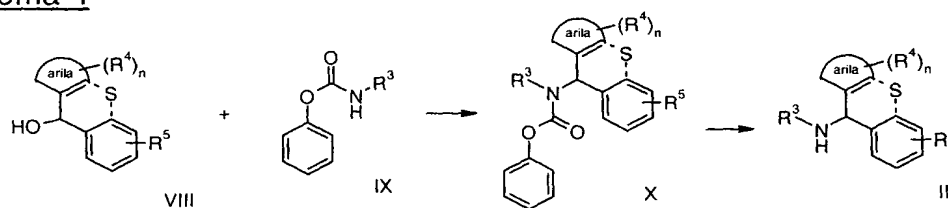
### Esquema 3



\* Redução de um álcool secundário com fenilcarbamato e desproteção do

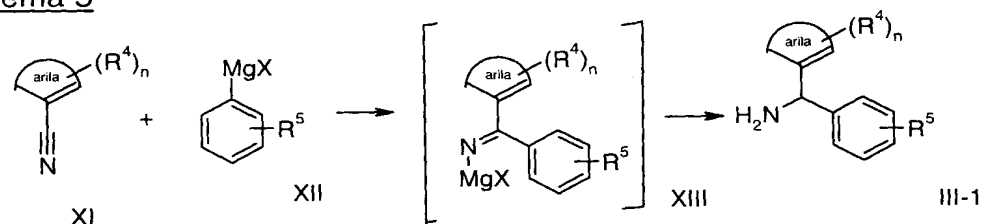
carbamato intermediário, como descrito por Laurent *et al.*, Synthesis 2000, 667.

#### Esquema 4



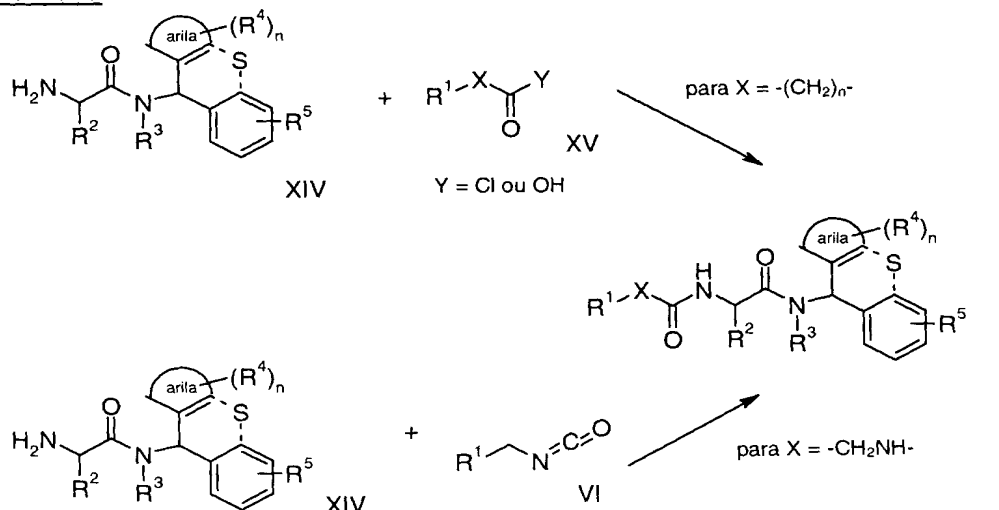
\* Adição de um reagente de Grignard a uma nitrila e reduzir a imina intermediária com boridreto de sódio, como descrito por Dejaegher *et al.*, Synlett 2002, 113.

#### Esquema 5



Alternativamente, compostos da fórmula I podem ser preparados reagindo-se um composto do tipo XIV com um ácido orgânico na presença de um reagente de ligação como TBTU, DCC ou EDCI ou com um haleto de ácido (quando X é -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-) ou reagindo o composto XIV com um isocianato (quando X = -CH<sub>2</sub>NH-)

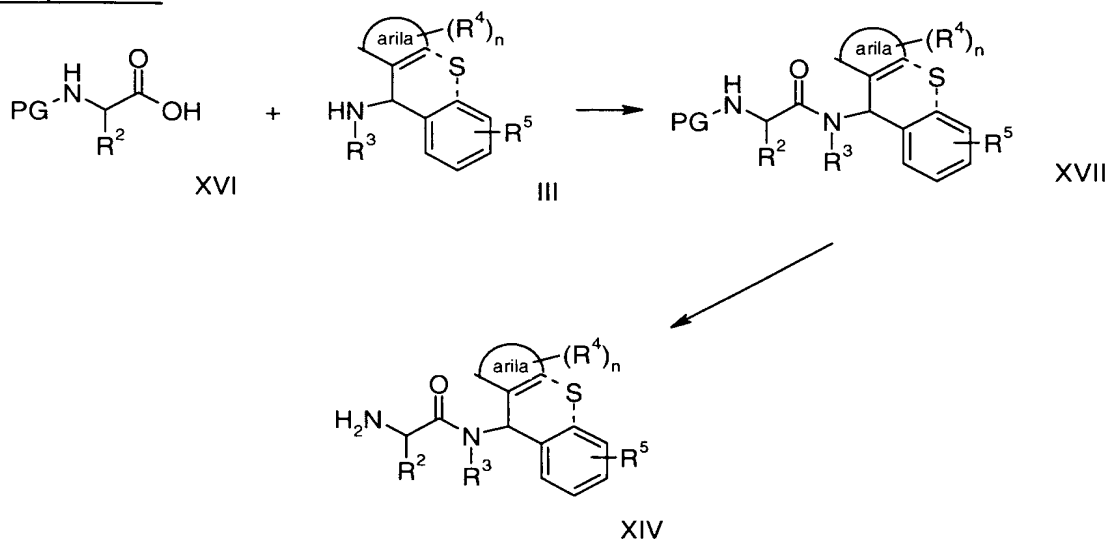
#### Esquema 6



Compostos XIV podem ser preparados reagindo-se uma glicina

N-protégida ou derivado de serina com um composto do tipo III. O grupo de proteção, que é por exemplo BOC (N-terc-butiloxicarbonila) é depois removido por procedimentos conhecidos.

#### Esquema 7



5 Os compostos da fórmula I e seus sais de adição farmacologicamente utilizáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, descobriu-se que os compostos da presente invenção são bons inibidores do transportador de glicina I (GlyT-1).

10 Os compostos foram investigados de acordo com o teste fornecido em seguida.

#### Soluções e materiais

15 Meio completo DMEM: mistura de nutriente F-12 (Gibco Life technologies), 5 % de soro bovino fetal (FBS), (Gibco life technologies), % de Penicilina/Estreptomicina (Gibco life technologies), 0,6 mg/ ml de Higromicina (Gibco life technologies), Glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampão de absorção (UB): NaCl a 150 mM, Hepes-Tris a 10 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> a 1 mM, KCl a 2,5 MM, MgSO<sub>4</sub> a 2,5 MM, (+) D-glicose a 10 mM.

20 Células Flp-in<sup>®</sup>-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07) estavelmente transfectadas com mGlyT1b cDNA.

Ensaio de inibição de absorção de glicina (mGlyT-1b)

No dia 1 células mamíferas, (Flp-in<sup>®</sup>-CHO), transfectadas com

mGlyT-1b cDNA, foram plaqueadas na densidade de 40.000 células/cavidade em meio F-12 completo, sem higromicina em placas de cultura de 96 cavidades. No dia 2, o meio foi aspirado e as células foram lavadas duas vezes com tampão de absorção (UB). As células depois foram incubadas durante 20 min a 22° C com (i) nenhum competidor em potencial, (ii) glicina a 10 mM não-radioativa, (iii) uma concentração de um inibidor potencial. Uma faixa de concentrações do inibidor potencial foi usada para gerar dados para calcular a concentração de inibidor resultando em 50 % do efeito (por exemplo IC<sub>50</sub>, a concentração da absorção de glicina inibindo o competidor de 50 %). Uma solução depois foi imediatamente adicionada contendo [<sup>3</sup>H]-glicina (11-16 Ci/mmol) a 60 nM e glicina a 25 μM não-radioativa. As placas foram incubadas com agitação suave e a reação foi interrompida por aspiração da mistura e lavando (três vezes) com UB gelado. As células foram lisadas com líquido de cintilação, agitadas 3 horas e a radioatividade nas células foi contada usando um contador de cintilação.

Os dados de IC<sub>50</sub> seguintes (< 0,1 μM) para compostos preferidos podem ser fornecidos:

Exemplo N <sup>o</sup>	IC <sub>50</sub> de GlyT-1	Exemplo N <sup>o</sup>	IC <sub>50</sub> de GlyT-1
1,29	0,088	1,70	0,016
1,30	0,054	1,72	0,025
1,32	0,015	1,76	0,074
1,34	0,089	1,77	0,048
1,43	0,025	1,78	0,058
1,44	0,019	1,86	0,042
1,47	0,092	1,99	0,090
1,63	0,033	1,98	0,028
1,67	0,056	1,99	0,075
1,69	0,088		

Os compostos da fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e

macias, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser efetuada retalmente, por exemplo na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo na forma de soluções para injeção.

Os compostos da fórmula I podem ser processados com veículos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente inertes, para a produção de preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácidos esteáricos ou seus sais e similares podem ser usados, por exemplo, como tais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Veículos adequados para as cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos e líquidos e similares. Dependendo da natureza da substância ativa nenhum dos veículos são entretanto usualmente necessário no caso de cápsulas de gelatina macias. Veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e similares. Veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos e similares.

As preparações farmacêuticas podem, além disso, conter conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificadores, adoçantes, corantes, flavorizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Eles também podem conter ainda outras substâncias terapêuticamente valiosas.

Medicamentos contendo um composto da fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um veículo terapêuticamente inerte também são objetos da presente invenção, como é um processo para sua produção, que compreende conduzir um ou mais compostos da fórmula I e/ou sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e, se desejado, um ou mais outras substâncias terapêuticamente valiosas em um forma de administração galênica junto com um ou mais veículos terapêuticamente inertes.

As indicações mais preferidas de acordo com a presente invenção são aquelas que incluem distúrbios do sistema nervoso central, por e-

xemplo, o tratamento ou prevenção de esquizofrenia, dano cognitivo e mal de Alzheimer.

A dosagem pode variar dentro de limites amplos e, naturalmente, terá que ser ajustada aos requerimentos individuais em cada caso particular. No caso de administração oral a dosagem para adultos pode variar de  
5 cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg por dia de um composto da fórmula geral I ou da quantidade correspondente de um sal farmaceuticamente aceitável deste. A dosagem diária pode ser administrada como dose única ou em doses divididas e, além disso, o limite superior também pode ser excedido  
10 quando este é descoberto ser indicado.

#### Formulação de Comprimido (Granulação Úmida)

Item	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composto da fórmula I	5	25	100	500
15 2.	Lactose Anidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulose Microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de Magnésio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

#### Procedimento de Fabricação

1. Misturar os itens 1, 2, 3 e 4 e granular com água purificada.
2. Secar os grânulos a 50° C.
3. Passar os grânulos através de equipamento de moagem adequado.
4. Adicionar o item 5 e misturar durante três minutos; comprimir em uma  
25 prensa adequada.

#### Formulação de Cápsulas

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composto da fórmula I	5	25	100	500
30 2.	Lactose anidra	159	123	148	---
3.	Amido de milho	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25

5.	Estearato de magnésio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

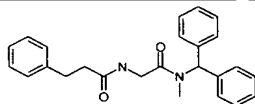
### Procedimento de Fabricação

1. Misturar os itens 1, 2 e 3 em um misturador adequado durante 30 minutos.
2. Adicionar os itens 4 e 5 e misturar durante 3 minutos.
3. Encher em uma cápsula adequado.

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem limitação. Todas as temperaturas são fornecidas em graus Celsius.

### Exemplo 1.1

- 10 Preparação de N-[(Benzidril-metil-carbamoil)-metil]-3-fenil-propionamida

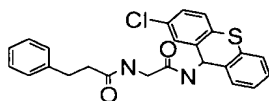


- Uma solução de 2,0 mmols de N-(difenilmetil)metilamina, 2,0 mmols de ácido (3-fenil-propionil-amino)-acético (CA[56613-60-6]) e 6,0 mmols de DIPEA em 10 ml de acetonitrila foi tratado com 2,2 mmols de TB-TU. Depois de 2 horas na temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada, diluída com água e extraída 3 vezes com acetato etila. A fase orgânica foi seca e o resíduo purificado por cromatografia (SiO<sub>2</sub>; diclorometano / metanol) para fornecer o composto do título como um sólido levemente amarelado.

Rendimento = 46 %. MS (m/e): 385,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

- 20 Exemplo 1.2

### Preparação de rac-N-[(2-Cloro-9H-tioxanten-9-ilcarbamoil)-metil]-3-fenil-propionamida



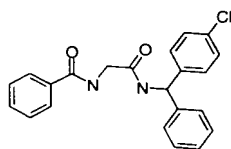
- Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de rac-2-cloro-9H-tioxanten-9-ilamina (CA[51065-24-8]) e ácido (3-fenil-propionil-amino)-acético (CA[56613-60-6]).

MS (m/e): 435,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

### Exemplo 1.3

### Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil]-

benzamida

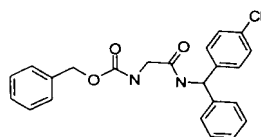


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de cloridreto de rac-4-clorobenzidrilamina e ácido hipúrico.

MS (m/e): 377,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

5 Exemplo 1.4

Preparação de éster benzílico do ácido rac-({[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-carbâmico

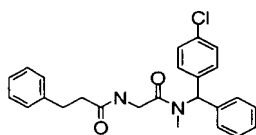


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de cloridreto de rac-4-clorobenzidrilamina e ácido benziloxicarbonilamino-acético (CA[1138-80 a 3]).

MS (m/e): 409,3 (M+H<sup>+</sup>; 45 %).

Exemplo 1.5

Preparação de rac-(N-({[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-metil-carbamoil}-metil)-3-fenil-propionamida

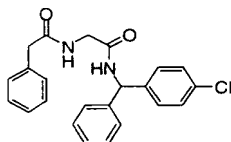


15 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de rac-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-metil-amina (CA[118762-04-2]) e ácido (3-fenil-propionilamino)-acético (CA[56613-60-6]).

MS (m/e): 419,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.6

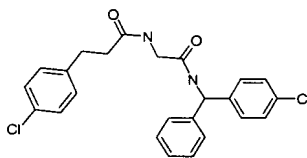
20 Preparação de rac-N-({[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-2-fenil-acetamida



Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de cloridreto de rac-4-clorobenzidrilamina e ácido fenilacetilamino-acético (CA[500-98-1]).  
MS (m/e): 391,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.7

- 5 Preparação de rac-3-(4-Cloro-fenil)-N-({[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-propionamida

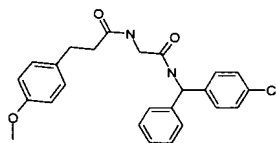


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de cloridreto de rac-4-clorobenzidrilamina e ácido [3-(4-cloro-fenil)-propionilamino]-acético (Exemplo 2.1).

- 10 MS (m/e): 439,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.8

- Preparação de rac-N-({[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-3-(4-metóxi-fenil)-propionamida

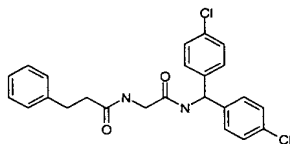


- 15 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de cloridreto de rac-4-clorobenzidrilamina e ácido [3-(4-metóxi-fenil)-propionilamino]-acético (Exemplo 2.2).

MS (m/e): 435,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

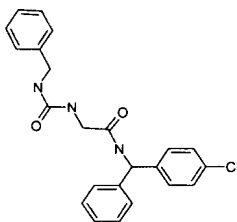
Exemplo 1.9

- 20 Preparação de N-({[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-3-fenil-propionamida



Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de C,C-bis-(4-cloro-fenil)-metilamina (CA[14212-38-5]) e ácido (3-fenil-propionilamino)-acético (CA[56613-60-6]).

MS (m/e): 439,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

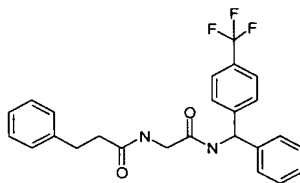
Exemplo 1.10Preparação de rac-2-(3-Benzil-ureído)-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida

Uma solução de 0,2 mmol de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-  
 5 cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e 0,28 mmol de DIPEA em 2  
 ml de dioxano foi tratada com 0,2 mmol de benzilisocianato. A mistura foi  
 agitada na temperatura ambiente durante 48 horas, concentrada e diluída  
 com éter dietílico. O sólido foi separado por filtração, dissolvido em dicloro-  
 metano e extraído 2 vezes com uma solução diluída de ácido cítrico. A fase  
 10 orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi triturado com éter dietílico  
 para fornecer o composto do título como um sólido incolor. Rendimento =  
 93%.

MS (m/e): 406,4 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.11

15 Preparação de rac-3-Fenil-N-({[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-carbamoil}-  
 metil)-propionamida

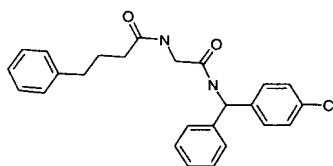


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de rac-C-fenil-C-  
 (4-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[154238-38-2]) e ácido (3-fenil-  
 propionilamino)-acético (CA[56613-60-6]).

20 MS (m/e): 439,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.12

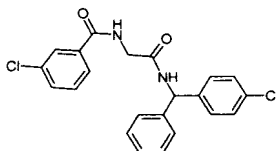
Preparação de rac-N-({[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-4-fenil-  
 butiramida



Uma suspensão de 0,32 mmol de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) em 5 ml de acetonitrila foi tratada sucessivamente com 0,32 mmol de ácido 4-fenilbutírico, 1,61 mmol de DIPEA e 0,35 mmol de TBTU. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente e concentrada. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>; diclorometano / metanol) forneceu o composto do título como um sólido incolor. Rendimento = 71 %. MS (m/e): 419,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### Exemplo 1.13

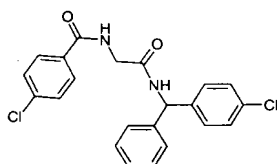
Preparação de rac-3-Cloro-N-({[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-benzamida



Uma suspensão de 0,32 mmol de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) em 5 ml de diclorometano foi tratada com 1,61 mmol de trietilamina. A pasta fluida resultante foi esfriada a 0° C e 0,35 mmol de cloreto de 3-clorobenzoil foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente, concentrada e hidrolisada. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi triturado com éter dietílico para fornecer o composto do título como um sólido incolor. Rendimento = 97 %. MS (m/e): 411,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### Exemplo 1.14

Preparação de rac-4-Cloro-N-({[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-benzamida



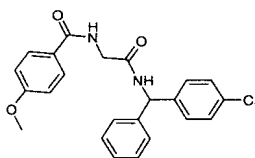
Preparado em analogia ao exemplo 1.13 a partir de cloridreto de

rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e cloreto de 4-clorobenzoila.

MS (m/e): 411,0 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.15

5 Preparação de rac-N-([(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-metóxi-benzamida

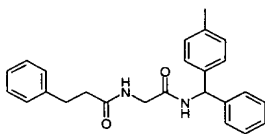


Preparado em analogia ao exemplo 1.13 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e cloreto de 4-metoxibenzoila.

10 MS (m/e): 407,4 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.16

Preparação de rac-3-Fenil-N-([(fenil-p-tolil-metil)-carbamoil]-metil)-propionamida

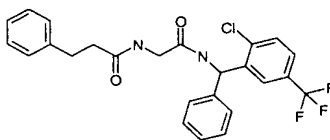


15 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido (3-fenil-propionilamino)-acético (CA[56613-60-6]) e rac-C-fenil-C-p-tolil-metilamina (CA[55095-21-1]).

MS (m/e): 385,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.17

20 Preparação de rac-N-([(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-3-fenil-propionamida

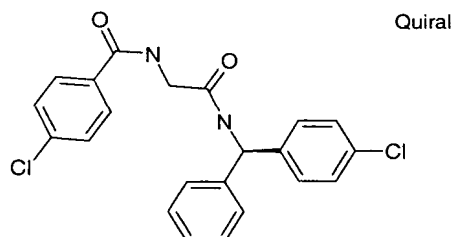


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido (3-fenil-propionilamino)-acético (CA[56613-60-6]) e cloridreto de rac-C-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-C-fenil-metilamina (CA[13954-13-7]).

MS (m/e): 473,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.18

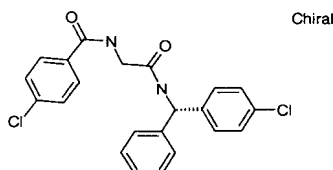
Preparação de (-)-4-Cloro-N-({[(R)-(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-benzamida



- 5 Este composto foi obtido por separação dos enantiômeros a partir de exemplo 1.14 usando HPLC preparativa (coluna = Quiralcel OD; solvente = heptano / etanol 85 : 15). Rotação específica :  $-19,4^\circ$  ( $c = 1$ ; metanol).

Exemplo 1.19

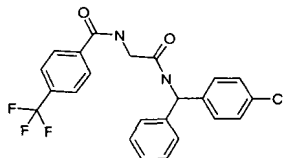
10 Preparação de (+)-4-Cloro-N-({[(R)-(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-benzamida



- 15 Este composto foi obtido por separação dos enantiômeros a partir de exemplo 1.14 usando HPLC preparativa (coluna = Quiralcel OD; solvente = heptano / etanol 85 : 15). Rotação específica :  $+17,6^\circ$  ( $c = 1$ ; metanol).

Exemplo 1.20

Preparação de rac-N-({[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-4-trifluorometil-benzamida

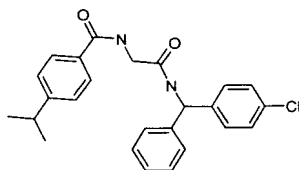


- 20 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-(trifluorometil)benzóico.

MS (m/e): 445,1 ( $MH^+$ , 100 %).

Exemplo 1.21

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-isopropil-benzamida

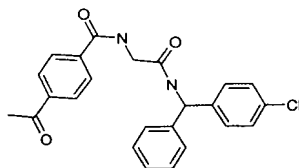


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-isopropilbenzóico.

MS (m/e): 419,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.22

Preparação de rac-4-Acetil-N-(((4-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

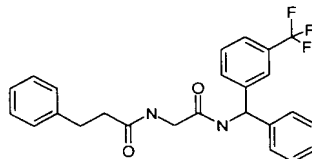


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-acetilbenzóico.

MS (m/e): 419,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

15 Exemplo 1.23

Preparação de rac-3-Fenil-N-([fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-propionamida

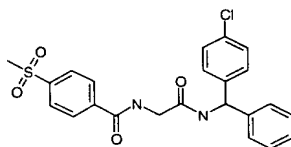


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido (3-fenil-propionilamino)-acético (CA[56613-60-6]) e rac-C-fenil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[70428-92-1]).

MS (m/e): 441,5 (M+H, 80 %).

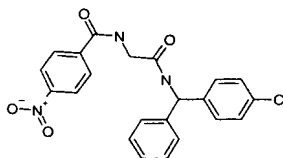
Exemplo 1.24

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-

metanossulfonil-benzamida

Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-metilsulfonilbenzóico.

5 MS (m/e): 455,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

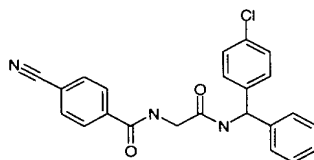
Exemplo 1.25Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-nitro-benzamida

10 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-nitrobenzóico.

MS (m/e): 422,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.26Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-ciano-benzamida

15

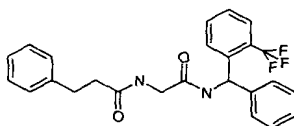


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-cianobenzóico.

MS (m/e): 402,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.27Preparação de rac-3-Fenil-N-(((fenil-(2-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-propionamida

20

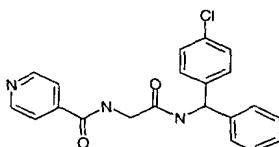


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de mmol de ácido (3-fenil-propionilamino)-acético (CA[56613-60-6]) e cloridreto de rac-C-fenil-C-(2-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[49703-62-0]).

MS (m/e): 441,5 (M+H<sup>+</sup>).

### 5 Exemplo 1.28

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-isonicotinamida

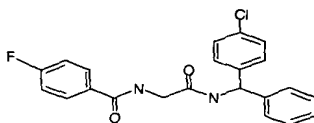


10 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido isonicotínico.

MS (m/e): 378,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

### Exemplo 1.29

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

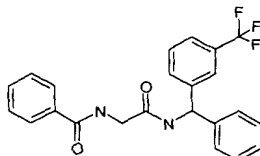


15 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-fluorobenzóico.

MS (m/e): 395,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

### Exemplo 1.30

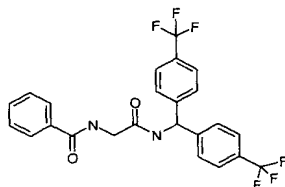
20 Preparação de rac-N-(((Fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida



Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de rac-C-fenil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[70428-92-1]) e ácido hipúrico.  
MS (m/e): 411,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.31

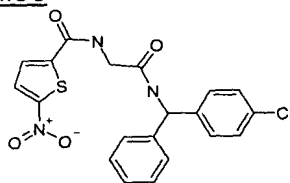
- 5 Preparação de N-([Bis-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-benzamida



Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de C,C-bis-(4-trifluorometil-fenil)-metilamina (exemplo 4.1) e ácido hipúrico.  
MS (m/e): 481,4 (M+H, 100 %).

10 Exemplo 1.32

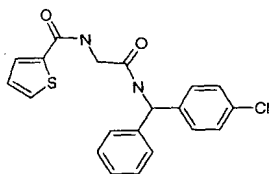
- Preparação de ([[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil]-metil)-amida do ácido rac-5-Nitro-tiofeno-2-carboxílico



- 15 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 5-nitrotiofeno-2-carboxílico. MS (m/e): 428,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.33

- Preparação de ([[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil]-metil)-amida do ácido rac-Tiofeno-2-carboxílico

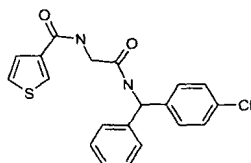


- 20 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 2-tiofenocarboxílico.

MS (m/e): 383,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.34

Preparação de ([(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-amida do ácido rac-Tiofeno-3-carboxílico

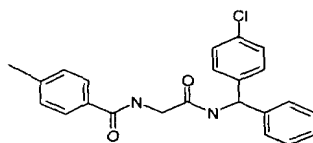


5 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 3-tiofenocarboxílico.

MS (m/e): 383,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.35

10 Preparação de rac-N-([(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-metil-benzamida

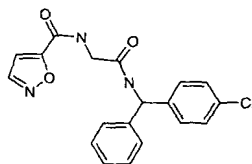


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido p-tolúico.

MS (m/e): 391,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

15 Exemplo 1.36

Preparação de ([(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-amida do ácido rac-Isoxazol-5-carboxílico

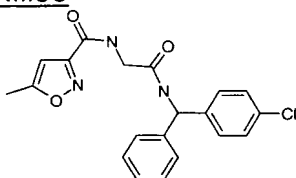


20 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido isoxazol-5-carboxílico.

MS (m/e): 368,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.37

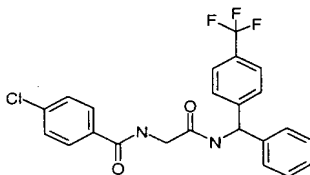
Preparação de ([(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-amida do ácido

rac-5-Metil-isoxazol-3-carboxílico

Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico. MS (m/e): 382,0 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

5 Exemplo 1.38

Preparação de rac-4-Cloro-N-({[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-benzamida

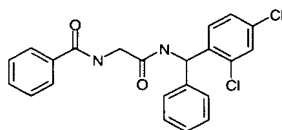


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.2) e ácido 4-clorobenzóico.

MS (m/e): 445,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.39

Preparação de rac-N-({[(2,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-benzamida

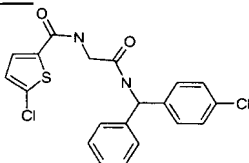


15 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de rac-C-(2,4-dicloro-fenil)-C-fenil-metilamina (exemplo 4.2) e ácido hipúrico.

MS (m/e): 411,1 (M+H, 100 %).

Exemplo 1.40

20 Preparação de ({[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido rac-5-Cloro-tiofeno-2-carboxílico

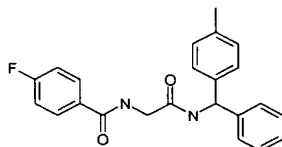


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico.

MS (m/e): 417,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

5 Exemplo 1.41

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((fenil-p-tolil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

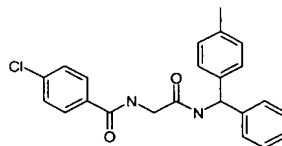


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de rac-2-amino-N-(fenil-p-tolil-metil)-acetamida (Exemplo 3.3) e ácido 4-fluorobenzóico.

10 MS (m/e): 375,3 (M+H, 100 %).

Exemplo 1.42

Preparação de rac-4-Cloro-N-(((fenil-p-tolil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

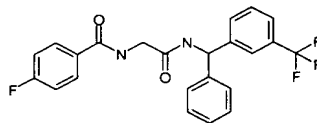


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de rac-2-amino-N-(fenil-p-tolil-metil)-acetamida (Exemplo 3.3) e ácido 4-clorobenzóico.

15 MS (m/e): 391,2 (MH<sup>+</sup>, 53 %).

Exemplo 1.43

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

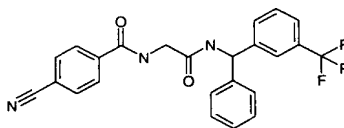


20 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido (4-flúor-benzoilamino)-acético (CA[366-79-0]) e rac-C-fenil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[70428-92-1]). MS (m/e): 429,4 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.44

Preparação de rac-4-Ciano-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-

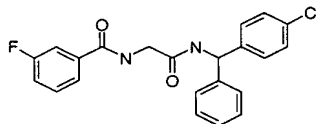
metil)-benzamida



Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido (4-ciano-benzoilamino)-acético (CA[90290-83-8]) e rac-C-fenil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[70428-92-1]). MS (m/e): 436,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.45

Preparação de rac-N-([[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil]-metil)-3-flúor-benzamida

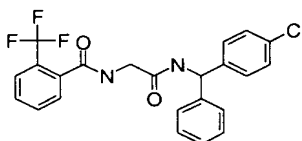


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 3-fluorobenzóico.

MS (m/e): 398,2 (7 %) & 396,2 (22 %), (M+H).

Exemplo 1.46

Preparação de rac-N-([[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil]-metil)-2-trifluorometil-benzamida

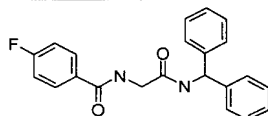


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 2-trifluorometilbenzóico.

MS (m/e): 448,2 (6 %) & 446,1 (24 %), (M+H).

Exemplo 1.47

Preparação de N-[(Benzidril-carbamoil)-metil]-4-flúor-benzamida



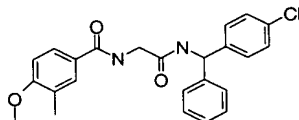
Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido p-flúor-

hipúrico (CA[366-79-0]) e C,C-difenilmetilamina.

MS (m/e): 363,3 (M+H).

Exemplo 1.48

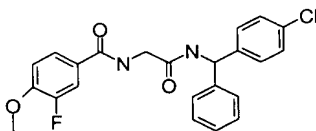
Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-metóxi-3-metil-benzamida



Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-metóxi-3-metilbenzóico. MS (m/e): 420,8 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.49

10 Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-3-flúor-4-metóxi-benzamida

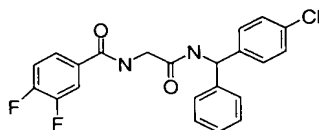


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 3-flúor-4-metoxibenzóico.

15 MS (m/e): 424,9 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.50

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-3,4-difluoro-benzamida

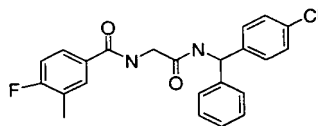


20 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 3,4-difluorobenzóico.

MS (m/e): 412,9 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.51

25 Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-flúor-3-metil-benzamida

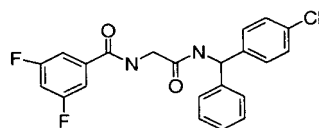


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-flúor-3-metilbenzóico.

MS (m/e): 409,0 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

5 Exemplo 1.52

Preparação de rac-N-([(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-3,5-difluoro-benzamida

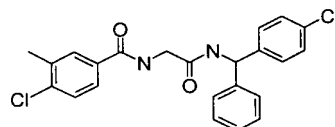


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 3,5-difluorobenzóico.

MS (m/e): 412,9 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.53

Preparação de rac-4-Cloro-N-([(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-3-metil-benzamida

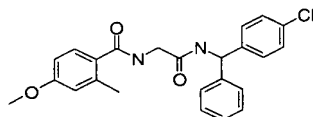


15 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-cloro-3-metilbenzóico.

MS (m/e): 425,0 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.54

20 Preparação de rac-N-([(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-metóxi-2-metil-benzamida

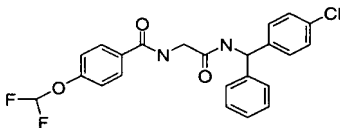


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-

metóxi-2-metilbenzóico. MS (m/e): 421,0 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.55

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-difluorometóxi-benzamida

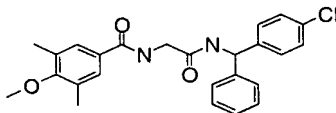


- 5 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-difluorometoxibenzóico.

MS (m/e): 443,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.56

- 10 Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-metóxi-3,5-dimetil-benzamida

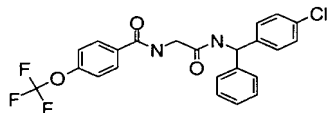


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 3,5-dimetil-4-metoxibenzóico.

- 15 MS (m/e): 435,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.57

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-trifluorometóxi-benzamida



- 20 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-(trifluorometóxi)benzóico. MS (m/e): 461,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.58

Preparação de (((4-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-amida do ácido rac-2,3-Diidro-benzofuran-5-carboxílico

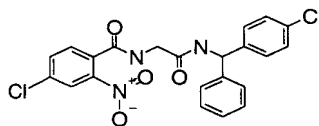


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 2,3-diidrobenzo(B)furan-5-carboxílico.

MS (m/e): 419,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

5 Exemplo 1.59

Preparação de rac-4-Cloro-N-({[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-2-nitro-benzamida

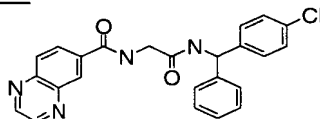


10 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-cloro-2-nitrobenzóico.

MS (m/e): 456,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.60

Preparação de ({[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido rac-Quinoxalina-6-carboxílico

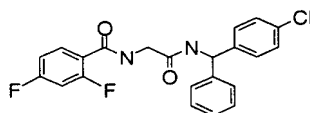


15 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido quinoxalina-6-carboxílico.

MS (m/e): 429,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.61

20 Preparação de rac-N-({[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-2,4-difluoro-benzamida



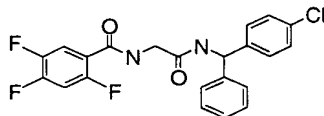
Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido

2,4-difluorobenzóico.

MS (m/e): 413,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.62

Preparação de rac-N-(((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-2,4,5-trifluoro-benzamida

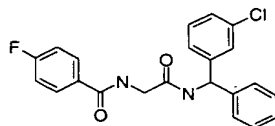


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 2,4,5-trifluorobenzóico.

MS (m/e): 431,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

10 Exemplo 1.63

Preparação de rac-N-(((3-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

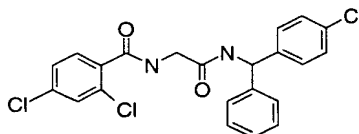


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(3-cloro-fenil)-C-fenil-metilamina (CA[55095-14-2]).

MS (m/e): 397,3 (M+H, 100 %).

Exemplo 1.64

Preparação de rac-2,4-Dicloro-N-(((4-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

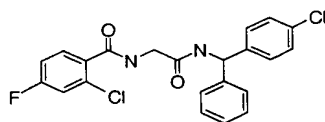


20 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 2,4-diclorobenzóico.

MS (m/e): 445,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.65

25 Preparação de rac-2-Cloro-N-(((4-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-

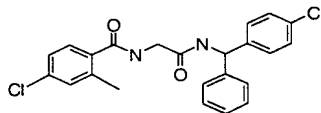
flúor-benzamida

Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 2-cloro-4-fluorobenzóico.

5 MS (m/e): 429,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.66

Preparação de rac-4-Cloro-N-(((4-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-2-metil-benzamida

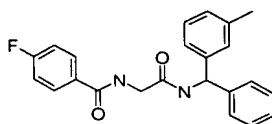


10 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de cloridreto de rac-2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida (Exemplo 3.1) e ácido 4-cloro-2-metilbenzóico.

MS (m/e): 425,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.67

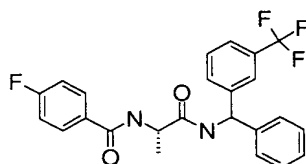
15 Preparação de rac-4-Flúor-N-(((fenil-m-tolil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida



Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-fenil-C-m-tolil-metilamina (CA[55095-20-0]).  
MS (m/e): 377,4 (M+H, 19 %).

Exemplo 1.68

20 Preparação de rac-4-Flúor-N-((S)-1-[[fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-carbamoil]-etil)-benzamida



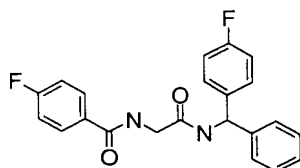
Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido (S)-2-

(4-flúor-benzoilamino)-propiónico (CA[214629-12-6]) e rac-C-fenil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[70428-92-1]).

MS (m/e): 445,4 (M+H, 71 %).

Exemplo 1.69

- 5 Preparação de rac-4-Flúor-N-(((4-flúor-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

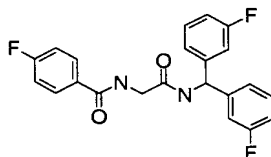


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(4-flúor-fenil)-C-fenil-metilamina (CA[55095-26-6]).

- 10 MS (m/e): 381,3 (M+H, 10 %).

Exemplo 1.70

- Preparação de N-(((Bis-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

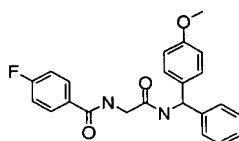


- 15 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e C,C-bis-(3-flúor-fenil)-metilamina (CA[261925-16-0]).

MS (m/e): 399,1 (M+H).

Exemplo 1.71

- 20 Preparação de rac-4-Flúor-N-(((4-metóxi-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

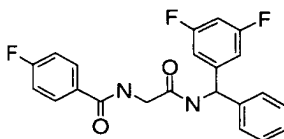


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(4-metóxi-fenil)-C-fenil-metilamina (CA[2538-34-3]).

MS (m/e): 392,9 (M+H).

Exemplo 1.72

Preparação de rac-N-(((3,5-Difluoro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

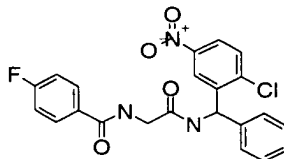


- 5 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(3,5-difluoro-fenil)-C-fenil-metilamina (exemplo 4.3).

MS (m/e): 399,3 (M+H).

Exemplo 1.73

- 10 Preparação de rac-N-(((2-Cloro-5-nitro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

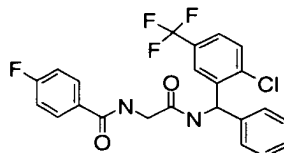


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(2-cloro-5-nitro-fenil)-C-fenil-metilamina (exemplo 4.4).

- 15 MS (m/e): 442,3 (M+H).

Exemplo 1.74

Preparação de rac-N-(((2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-fenil-metil]-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

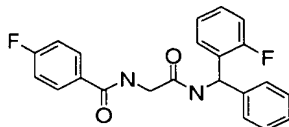


- 20 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e cloridreto de rac-C-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-C-fenil-metilamina (CA[13954-13-7]).

MS (m/e): 465,3 (M+H).

Exemplo 1.75

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((2-flúor-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

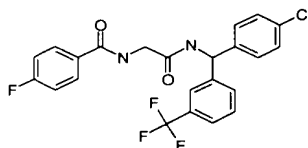


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(2-flúor-fenil)-C-fenil-metilamina (CA[55095-24-4]).

MS (m/e): 381,4 (M+H, 16 %).

Exemplo 1.76

Preparação de rac-N-(((4-cloro-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida

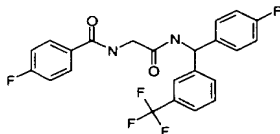


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e cloridreto de rac-C-(4-cloro-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (CA[49703-70-0]).

MS (m/e): 463,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.77

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((4-flúor-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

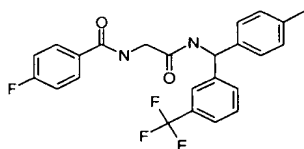


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(4-flúor-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (exemplo 4.5).

MS (m/e): 447,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.78

Preparação de rac-4-Flúor-N-([p-tolil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-benzamida

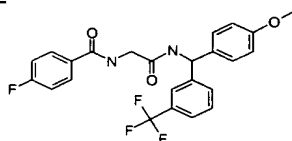


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-p-tolil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (exemplo 4.6).

MS (m/e): 443,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### 5 Exemplo 1.79

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((4-metóxi-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

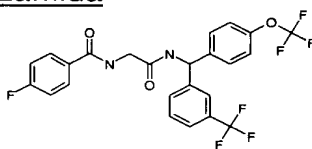


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(4-metóxi-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (exemplo 4.7).

MS (m/e): 459,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### Exemplo 1.80

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((4-trifluorometóxi-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

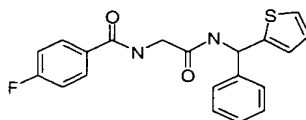


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-(4-trifluorometóxi-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (exemplo 4.8).

MS (m/e): 515,2 (M+H, 3 %).

#### Exemplo 1.81

20 Preparação de rac-4-Flúor-N-(((fenil-tiofen-2-il-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

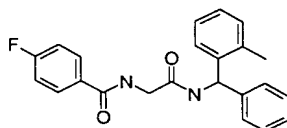


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-fenil-C-tiofen-2-il-metilamina (CA[5693-42-5]).

MS (m/e): 367,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

5 Exemplo 1.82

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((fenil-o-tolil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

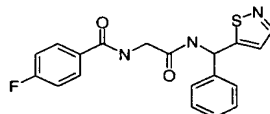


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-fenil-C-o-tolil-metilamina (CA[2936-62-1]).

10 MS (m/e): 377,4 (M+H).

Exemplo 1.83

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((isotiazol-5-il-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

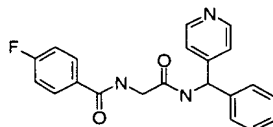


15 Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e cloridreto de rac-C-isotiazol-5-il-C-fenil-metilamina (exemplo 4.9).

MS (m/e): 368,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.84

20 Preparação de rac-4-Flúor-N-(((fenil-piridin-4-il-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

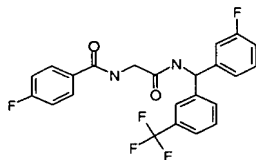


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-fenil-C-piridin-4-il-metilamina (CA[58088-57-6]).

MS (m/e): 364,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

25 Exemplo 1.85

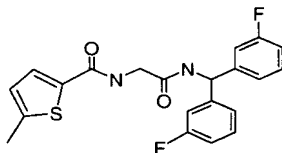
Preparação de rac-4-Flúor-N-({[(3-flúor-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-benzamida



- Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e cloridreto de rac-C-(3-flúor-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (exemplo 4.10).  
 5 MS (m/e): 447,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.86

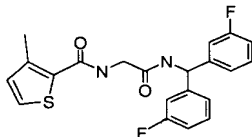
Preparação de ({[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico



- 10 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico  
 MS (m/e): 399,1 (MH<sup>+</sup>, 78 %).

Exemplo 1.87

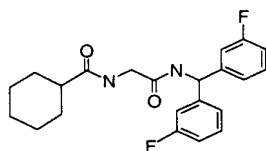
- 15 Preparação de ({[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico



- Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico.  
 20 MS (m/e): 399,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.88

Preparação de ({[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido cicloexanocarboxílico

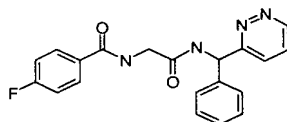


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido cicloexano-carboxílico.

MS (m/e): 385,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### 5 Exemplo 1.89

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((fenil-piridazin-3-il-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida

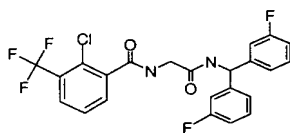


Preparado em analogia ao exemplo 1.1 a partir de ácido 4-flúor-hipúrico (CA[366-79-0]) e rac-C-fenil-C-piridazin-3-il-metilamina (exemplo 4.11).

MS (m/e): 363,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### Exemplo 1.90

Preparação de N-(((Bis-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-2-cloro-3-trifluorometil-benzamida

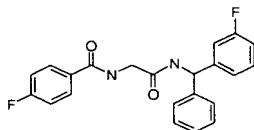


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido 2-cloro-3-trifluorometil-benzóico.

MS (m/e): 481,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### Exemplo 1.91

Preparação de rac-4-Flúor-N-(((3-flúor-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida



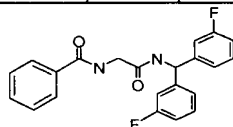
Ao cloreto de rac-C-(3-flúor-fenil)-C-fenil-metil amina (55095-25-

5], 0,1 g) em DMF (2,0 mL) foi adicionado ácido 4-(flúor-benzoilamino)-acético ([366-79-0], 0,075g), base de Hünig (0,53 mL) e TBTU (0,123 g) e a mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Depois de tal tempo água foi adicionada à mistura de reação e o precipitado foi isolado por filtração e lavado com água produzindo o composto do título (0,11 g, 69 %) como um sólido branco.

MS (m/e): 379,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### Exemplo 1.92

#### Preparação de N-([Bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-benzamida



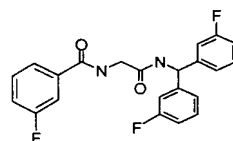
10 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido benzóico.

MS (m/e): 379,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

#### Exemplo 1.93

#### Preparação de N-([Bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-3-flúor-benzamida

15

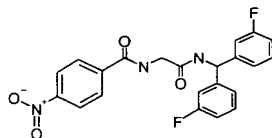


Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido 3-Fluorobenzóico.

MS (m/e): 397,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

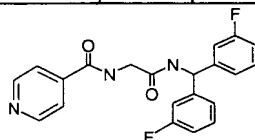
#### Exemplo 1.94

20 Preparação de N-([Bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-4-nitro-benzamida



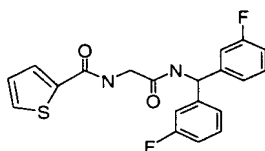
Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido 4-nitrobenzóico.

MS (m/e): 424,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.95Preparação de N-({[Bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-isonicotinamida

Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido isonicotínico.

5 MS (m/e): 380,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

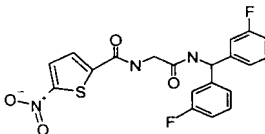
Exemplo 1.96Preparação de ({[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

10 Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido tiofeno-2-carboxílico.

MS (m/e): 385,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 1.97Preparação de ({[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido 5-Nitro-tiofeno-2-carboxílico

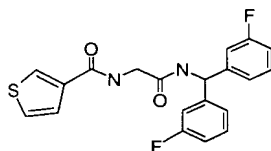
15



Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido 5-nitro-tiofeno-2-carboxílico.

MS (m/e): 430,2 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

20 Exemplo 1.98Preparação de ({[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido tiofeno-3-carboxílico



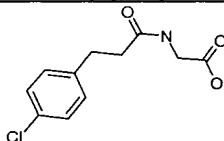
Preparado em analogia ao exemplo 1.12 a partir de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida (exemplo 3.4) e ácido tiofeno-3-carboxílico.

MS (m/e): 385,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

## 5 Intermediários para os compostos da fórmula II

### Exemplo 2.1

#### Preparação de ácido [3-(4-cloro-fenil)-propionilamino]-acético

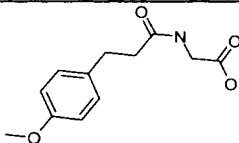


A uma solução de 26 mmols de hidróxido de sódio em 7 ml de água 8,7 mmols de glicina foram adicionados. A mistura foi esfriada em um  
 10 banho em gelo e uma solução de 8,7 mmols de cloreto de 3-(4-cloro-fenil)-propionila (CA[52085-96-8]) em 10 ml de dioxano foi lentamente adicionada durante um período de 20 minutos. Depois de agitar durante a noite na temperatura ambiente, a mistura foi extraída com éter dietílico. A fase aquosa foi acidificada pela adição de ácido clorídrico diluído e filtrada. A trituração do  
 15 sólido em éter dietílico produziu o composto do título como um sólido incolor. Rendimento = 42 %.

MS (m/e): 240,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

### Exemplo 2.2

#### Preparação de ácido [3-(4-metóxi-fenil)-propionilamino]-acético



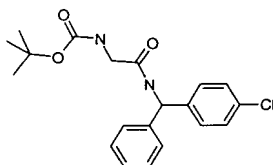
20 Preparado em analogia ao exemplo 2.1 a partir de glicina e cloreto de 3-(4-metóxi-fenil)-propionila (CA[15893-42-2]). MS (m/e): 236,1 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Intermediários para os compostos da fórmula XIV

### Exemplo 3.1

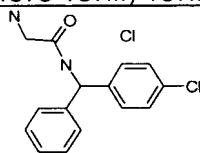
Preparação de cloridreto de 2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida

a) éster do ácido terc-butílico de (((4-Cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-carbâmico



Uma suspensão de 7,9 mmols de cloridreto de C-(4-cloro-fenil)-  
 5 C-fenil-metilamina (CA[5267-39-0]) em 100 ml de acetonitrila foi tratada sucessivamente com 7,9 mmols de N-terc-butiloxicarbonil glicina, 39 mmols de DIPEA e 8,7 mmols de TBTU. Depois de agitar durante 1 hora na temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>; acetato etila / cicloexano) produziu o composto do título como um sólido incolor. Rendimento = 84 %.

b) cloridreto de 2-amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-acetamida

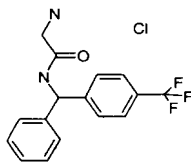


6,6 mmols de éster do ácido terc-butílico de (((4-Cloro-fenil)-  
 15 fenil-metil)-carbamoil)-metil)-carbâmico foram tratados com 30 ml de uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em éter dietílico. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. A remoção do éter dietílico no evaporador giratório produz o composto do título como um sólido incolor. Rendimento = 100 %.

MS (m/e): 273,0 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

Exemplo 3.2

20 Preparação de cloridreto de 2-Amino-N-[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-acetamida



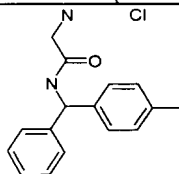
Preparado em analogia ao exemplo 3.1, partindo de N-terc-butiloxicarbonil glicina e cloridreto de C-fenil-C-(4-trifluorometil-fenil)-

metilamina (CA[49703-60-8]).

MS (m/e): 307,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

### Exemplo 3.3

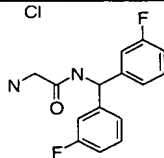
#### Preparação de cloridreto de 2-amino-N-(fenil-p-tolil-metil)-acetamida



- 5 Preparado em analogia ao exemplo 3.1, partindo de N-terc-butiloxicarbonil glicina e C-fenil-C-p-tolil-metilamina (CA[164362-05-4]).  
MS (m/e): 255,2 (M+H, 100 %).

### Exemplo 3.4

#### Preparação de cloridreto de 2-amino-N-[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-acetamida

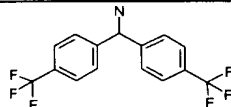


- 10 Preparado em analogia ao exemplo 3.1, partindo de N-terc-butiloxicarbonil glicina e C,C-bis-(3-flúor-fenil)-metilamina (CA[261925-16-0]).  
MS (m/e): 311,2 (M+H, 100 %).

Intermediários para os compostos da fórmula III

### Exemplo 4.1

- 15 Preparação de C,C-Bis-(4-trifluorometil-fenil)-metilamina



- 20 Uma suspensão de 5 mmols de sucessões de magnésio em 10 ml de éter dietílico foi tratada com 5 mmols de 4-bromobenzotrifluoreto para formar o reagente de Grignard correspondente. Este reagente foi lentamente adicionado a uma solução esfriada de 5 mmols de 4-(trifluorometil) benzoni-trila em 10 ml de tetraidrofurano a -70° C. Depois de 1 hora a -70° C, a mistura de reação foi agitada 2 horas adicionais na temperatura ambiente e depois submetido ao refluxo durante a noite. A mistura resultante foi esfriada novamente a 0° C e diluída com 10 ml de metanol e 10 mmols de boroidreto de sódio foram adicionados. Depois de agitar durante 2 horas na temperatu-

ra ambiente, a mistura foi vertida em 100 ml de ácido clorídrico aquoso a 0,5 M e extraída com éter dietílico. A fase aquosa foi ajustada para o pH = 10 pela adição de hidróxido de sódio aquoso diluído e extraída 3 vezes com diclorometano. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>; diclorometano / metanol) produziu o

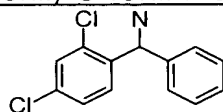
5 composto do título como uma espuma levemente marrom.

Rendimento = 2 %.

MS (m/e): 320,3 (M+H, 100 %).

#### Exemplo 4.2

##### Preparação de C-(2,4-Dicloro-fenil)-C-fenil-metilamina

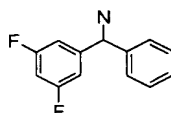


10 Preparado em analogia ao exemplo 4.1, partindo de brometo de fenilmagnésio e 2,4-dicloro benzonitrila. Rendimento = 56 %.

MS (m/e): 235,0 (M+NH<sub>3</sub>, 100 %)

#### Exemplo 4.3

##### Preparação de cloridreto de C-(3,5-difluoro-fenil)-C-fenil-metilamina



15 Etapa 1: (3,5-Difluoro-fenil)-fenil-metanona oxima

A 3,5-difluorobenzofenona (2,5 g) em etanol (30 mL) foi adicionado cloridreto de hidroxilamina (3 eq) e carbonato de sódio (3 eq). A mistura de reação foi agitada no refluxo durante 4 horas e depois deixada resfriar até a temperatura ambiente. O precipitado depois foi isolado por filtração e

20 lavado com água para produzir o composto do título como um sólido branco (p.f. = 91 a 93° C, Rendimento = 89 %), refluxo, 4 h

MS(m/e): 234,3 (M+H),

##### Etapa 2 : cloridreto de C-(3,5-Difluoro-fenil)-C-fenil-metilamina

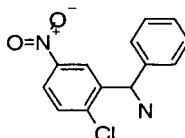
A (3,5-difluoro-fenil)-fenil-metanona oxima (1,0 g) em metanol

25 (40 mL) foi adicionado Paládio-C (Degussa E101N, 5 %) e a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente durante 2 horas. Depois de tal tempo, o catalisador foi removido e o filtrado

concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de éter dietílico e o sal correspondente foi formado pela adição de uma solução de HCl a 10 M em éter dietílico. Depois de deixar agitar durante um extra de 5 minutos, o precipitado fino foi isolado por filtração para produzir o composto do título como um pó branco (0,944 g, 86,1 %, p.f. : 290-295° C, (EI): 219,1 (M)

#### Exemplo 4.4

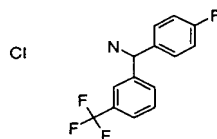
##### Preparação de C-(2-Cloro-5-nitro-fenil)-C-fenil-metilamina



Este composto foi preparado pelo método de Dejaegher *et al.*, Synlett 2002, 113 (ver Esquema 4).

#### Exemplo 4.5

##### Preparação de cloridreto de C-(4-flúor-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina



Sob uma atmosfera de argônio, brometo de 3-trifluorometilbenzil de magnésio (20,3 mL) foi adicionado às gotas a uma solução de 4-flúor-benzonitrila (2,0 g) em éter dietílico. A mistura de reação depois foi submetida ao refluxo durante 2 horas e deixada esfriar antes de adicionar a solução de hidreto de lítio alumínio (1M, 10,8 mL) em uma maneira às gotas. A reação depois foi submetida ao refluxo durante a noite e depois deixado esfriar até à temperatura ambiente. 3 ml de acetato etila foi adicionado, seguido por 4 ml de água. A mistura de reação depois foi filtrada e o produto foi precipitado a partir do filtrado com a adição de ácido clorídrico concentrado em éter. O composto do título foi isolado por filtração, e seco sob vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (1,47 g, 30 %).

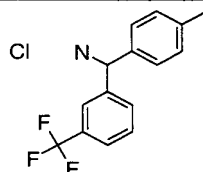
MS (m/e) 255,2 (2 %), 254,2 (11), 235,1 (100 %)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 9,41 (3 H, s, NH), 8,03 (1 H, s), 7,89 - 7,87, (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,76 - 7,70 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 - 7,64 (1 H, t,

$J = 9,5 \text{ Hz}$ ), 7,67 - 7,63 (H, t,  $J = 8,5 \text{ Hz}$ ), 7,32 - 7,26 (2 H, t,  $J = 8,9 \text{ Hz}$ ).

Exemplo 4.6

Preparação de cloridreto de C-p-tolil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina

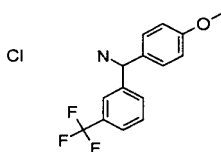


- 5 Preparado em analogia ao exemplo 4.5, partindo de brometo de 3-trifluorometilfenilmagnésio e 4-metil benzonitrila.

MS (m/e): 250,1 (2 %), 249,1 (100 %)

Exemplo 4.7

Preparação de cloridreto de C-(4-Metóxi-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina

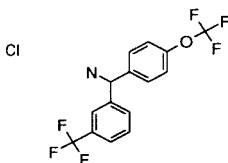


- 10 Preparado em analogia ao exemplo 4.5, partindo de brometo de 3-trifluorometilfenilmagnésio e 4-metoxibenzonitrila.

MS (m/e): 250,1 (2 %), 249,1 (100 %)

Exemplo 4.8

Preparação de cloridreto de C-(4-trifluorometóxi-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina;

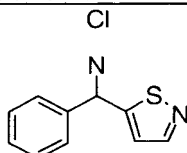


- 15 Preparado em analogia ao exemplo 4.5, partindo de brometo de 3-trifluorometilfenilmagnésio e 4-trifluorometoxibenzonitrila.

MS (m/e): 267,2 (2 %), 266,2 (24), 265,2 (100 %)

Exemplo 4.9

- 20 Preparação de Cloridreto de C-isotiazol-5-il-C-fenil-metilamina



Etapa 1: Fenil-tiazol-2-il-metanona

Este composto foi preparado em analogia ao método descrito por A.J. Layton *et al.*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 611.

Etapa 2: Fenil-tiazol-2-il-metanona oxima

- 5 A Fenil-tiazol-2-il-metanona (0,5 g) em etanol (6 mL) foi adicionado cloridreto de hidroxilamina (3 eq) e carbonato de sódio (3 eq). A mistura de reação foi agitada no refluxo durante a noite e depois deixada resfriar até a temperatura ambiente. O precipitado depois foi isolado por filtração e lavado com água para produzir o composto do título como um sólido cinza claro. MS(m/e): 207,1 (5), 206,1 (10), 205,1 (100 % M+H+)

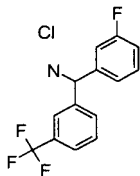
Etapa 3: cloridreto de C-isotiazol-5-il-C-fenil-metilamina

- 15 A uma solução de Fenil-tiazol-2-il-metanona oxima (0,1 g) em 1.2-dimetoxietano (1,0 mL), foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,078 g). TiCl<sub>4</sub> (1,03 mL) depois foi lentamente adicionado sob atmosfera de nitrogênio a 0° C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 24 horas. Depois 10 ml de água gelada foi adicionada, a solução foi alcalinizada com solução de hidróxido de amônio, e extraída com acetato etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi dissolvido em éter dietílico e filtrado. O produto foi retirado do filtrado pela adição de HCl/éter dietílico. O produto foi seco sob vácuo elevado a 40° C para produzir o composto do título (0,041 g, 37 %).

MS (m/e): 176,2 (5 %), 175,3 (10), 174,2 (100 %)

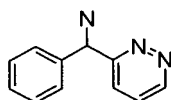
Exemplo 4.10

- 25 Preparação de cloridreto de C-(3-flúor-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina



Preparado em analogia ao exemplo 4.5, partindo de brometo de 3-trifluorometilfenilmagnésio e 3-flúor-benzonitrila.

MS (m/e): 254,2 (11 %), 253,1 (100 %)

Exemplo 4.11Preparação de cloridreto de C-fenil-C-piridazin-3-il-metilaminaEtapa 1: Fenil-piridazin-3-il-metanona oxima

5 Fenil-piridazin-3-il-metanona oxima foi formado a partir de fenil-piridazin-3-il-metanona [60906-52-7] em um modo similar como fenil-tiazol-2-il-metanona oxima (Exemplo 4.9) foi.

MS (EI) 201,2 (15 %), 200,1 (98 M+H+), 183,1 (12), 182,1 (100 %)

Etapa 2: C-Fenil-C-piridazin-3-il-metilamina cloridreto

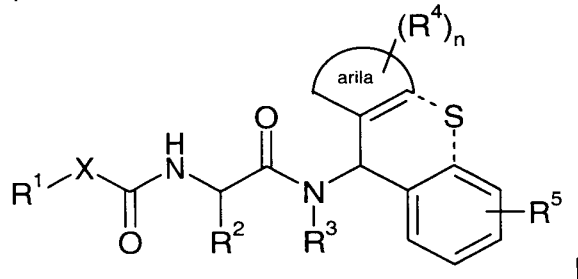
10 Bis-(3-flúor-fenil)-metanona oxima (0,2 g) foi dissolvido em metanol (8 mL). Paládio-C (0,043 g) foi adicionado para formar uma suspensão e o ar dentro do frasco foi retirado. Gás hidrogênio foi adicionado por intermédio de um balão durante 4 horas até que a reação fosse completada por tlc. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto formado foi dissolvido em éter dietílico filtrado e

15 retirado do filtrado com a adição de HCl em éter dietílico. O produto sólido foi filtrado de e seco a vácuo elevado a 40° C durante 5 horas para produzir o composto do título (0,134 g, 60 %).

MS (m/e): 173,2 (9 %), 171,2 (3), 170,2, (14 %), 169,1 (100 %)

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Compostos da fórmula geral



em que



é um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros;

5  $R^1$  é cicloalquila  $C_{3-7}$  ou é arila ou heteroarila, em que pelo menos um anel é aromático por natureza, não-substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halógeno, alquila  $C_{1-7}$ , alquila  $C_{1-7}$  substituído por halógeno, alcóxi  $C_{1-7}$ , alcóxi  $C_{1-7}$  substituído por halógeno,  $-C(O)$ -alquila  $C_{1-7}$ ,  $-S(O)_2$ -alquila  $C_{1-7}$ , nitro ou ciano;

$R^2$  é hidrogênio ou alquila  $C_{1-7}$ ;

10  $R^3$  é hidrogênio ou alquila  $C_{1-7}$ ;

$R^4$  é halógeno, alquila  $C_{1-7}$ , alquila  $C_{1-7}$  substituído por halógeno, alcóxi  $C_{1-7}$ , alcóxi  $C_{1-7}$  substituído por halógeno ou nitro;

$R^5$  é hidrogênio, halógeno, alquila  $C_{1-7}$  ou alquila  $C_{1-7}$  substituído por halógeno;

15 X é uma ligação,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-CH_2O-$ ;

A linha pontilhada denota uma ligação ou não;

n é 1 ou 2;


m é 1, 2 ou 3;

e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

20 2. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X é uma ligação e as outras definições são como descritas na reivindicação 1.

3. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 2,




em que  é fenila, monossubstituída por halógeno, alquila C<sub>1-7</sub> substituída por halógeno ou por alquila C<sub>1-7</sub>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogênio, e R<sup>1</sup> é um grupo arila, não-substituído ou substituído por flúor, ciano ou nitro.

4. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 3,
- 5 compostos estes que estão
- rac-N-(((4-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida
- rac-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- 10 rac-4-flúor-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- rac-4-ciano-N-(((fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- N-((benzidril-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida
- 15 rac-N-(((3-cloro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida
- rac-4-flúor-N-(((fenil-m-tolil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- rac-4-flúor-N-(((4-flúor-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- 20 N-(((bis-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida
- rac-N-(((3,5-difluoro-fenil)-fenil-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida
- rac-N-(((4-cloro-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-4-flúor-benzamida
- 25 rac-4-flúor-N-(((4-flúor-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- rac-4-flúor-N-(((3-flúor-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- rac-4-flúor-N-(((p-tolil-(3-trifluorometil-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-benzamida
- 30 metil)-benzamida
- ((bis-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-amida do ácido 5-

metil-tiofeno-2-carboxílico ou

N-({[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-4-nitro-benzamida.

5. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 2,

em que  é fenila, monossustituído por halógeno, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogênio, X é uma ligação e R<sup>1</sup> é heteroarila, não-sustituído ou substituído por nitro.

6. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 5, compostos estes que são

10 {{{(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido rac-5-nitro-tiofeno-2-carboxílico

10 {{{(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido rac-tiofeno-3-carboxílico

15 {{{[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido 5-nitro-tiofeno-2-carboxílico ou

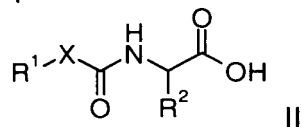
15 {{{[bis-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil}-metil)-amida do ácido tiofeno-3-carboxílico.

7. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X é -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- e as outras definições são como descritas na reivindicação 1.

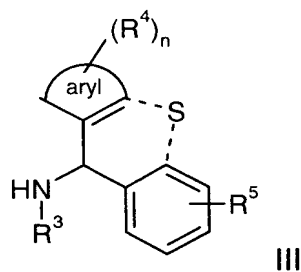
20 8. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X é -CH<sub>2</sub>O- e as outras definições são como descritas na reivindicação 1.

9. Processos para a preparação de compostos da fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis, processos estes que compreendem

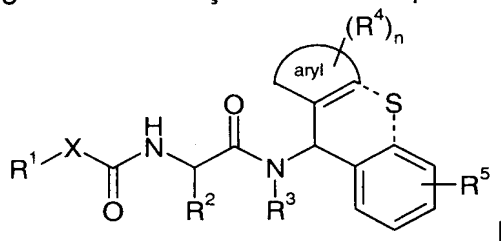
25 a) reagir um composto da fórmula II



com um composto da fórmula

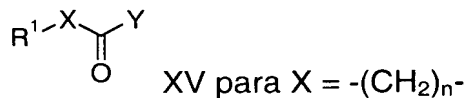


na presença de um agente de ativação a um composto da fórmula

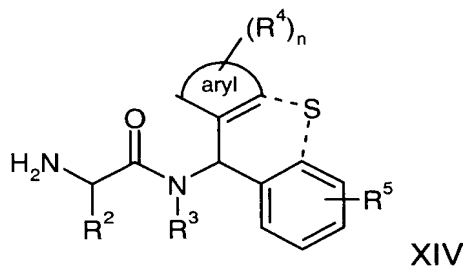


em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1, ou

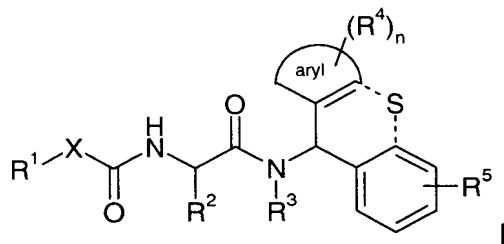
b) reagir um composto da fórmula



com um composto da fórmula



5 na presença de um reagente de ligação ou com um haleto ácido a um composto da fórmula



em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1 e Y é halógeno ou hidróxi, ou

e

10 se desejado, converter os compostos obtidos nos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

10. Medicamento contendo um ou mais compostos como definidos na reivindicação 1 e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

11. Medicamento de acordo com a reivindicação 10 para o tratamento de enfermidades com base no inibidor de absorção de glicina.

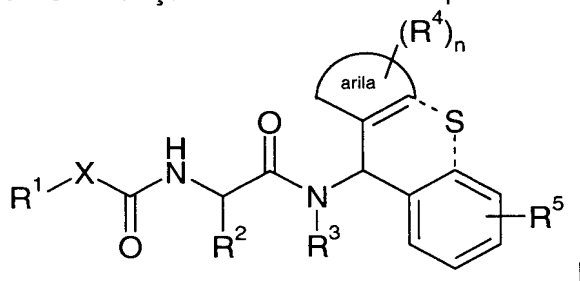
5 12. Medicamento de acordo com a reivindicação 11, em que as enfermidades são psicoses, dor, disfunção na memória e aprendizado, déficit de atenção, esquizofrenia, distúrbios de demência ou mal de Alzheimer.

10 13. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 para a fabricação de medicamentos para o tratamento de psicoses, dor, disfunção em memória e aprendizado, déficit de atenção, esquizofrenia, distúrbios de demência ou mal de Alzheimer.

## RESUMO

### Patente de Invenção: "AMIDAS SUBSTITUÍDAS DI-AROMÁTICAS COMO INIBIDORES PARA GLYT1".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral



5 em que



é um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros;

$R^1$  é cicloalquila ou é arila ou heteroarila, em que pelo menos um anel é aromático por natureza, não-substituído ou substituído por 1 a 3 substituítos selecionados do grupo consistindo em halógeno, alquila inferior, alquila inferior substituída por halógeno, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halógeno, -C(O)-alquila inferior, -S(O)<sub>2</sub>-alquila inferior, nitro ou ciano;

$R^2$  é hidrogênio ou alquila inferior;

$R^3$  é hidrogênio ou alquila inferior;

15  $R^4$  é halógeno, alquila inferior, alquila inferior substituída por halógeno, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halógeno ou nitro;

$R^5$  é hidrogênio, halógeno, alquila inferior ou alquila inferior substituída por halógeno;

X é uma ligação, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- ou -CH<sub>2</sub>NH-;

20 A linha pontilhada denota uma ligação ou não;

n é 1 ou 2;

m é 1, 2 ou 3;

e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do mesmo e seu uso no tratamento de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos.