



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(11) Número de Publicação: **PT 1266896 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 401/12 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01) **C07D 491/06** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

(22) Data de pedido: **2000.12.26**

(30) Prioridade(s): **1999.12.30 FR 9916701**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.12.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.01.17**
003/2007

(73) Titular(es):

LES LABORATOIRES SERVIER

12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415

COURBEVOIE CEDEX

FR

(72) Inventor(es):

JEAN-LOUIS PEGLION

FR

JEAN-PAUL VILAINE

FR

CATHERINE THOLLON

FR

CHRISTOPHE POITEVIN

FR

NICOLE VILLENEUVE

FR

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO

R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

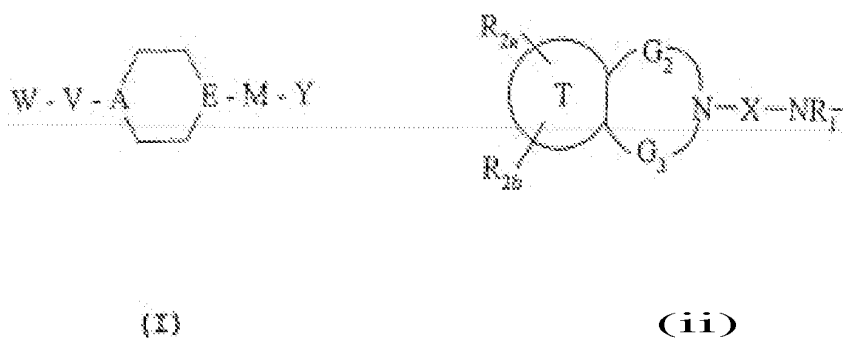
(54) Epígrafe: **UREIAS LINEARES OU CÍCLICAS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM**

(57) Resumo:

RESUMO

"Ureias lineares ou cíclicas, processo para a sua preparação, e as composições farmacêuticas que as contêm"

Compostos com a fórmula



na qual:

V representa uma ligação simples ou uma cadeia alquilenos

M representa uma cadeia alquilenos

A representam cada um e deles um átomo de azoto ou um grupo CH, mas pelo menos um de entre A e E

na qual:

X representa um grupo carbonilo

G₂ são tais como se define e na descrição

G₃

T representa um grupo fenilo fundido

representa um azoto

W representa um grupo com R_1 representa um átomo de
a fórmula (II) hidrogénio ou um grupo
metilo

R_2 iaênticos ou diferentes,

R_3 são tais como se aefinem
na descrição

Y representa um grupo
ariloxiio,
heteroariloxilo, ou
heteroaril-B, tais como
são definidos na

descrição, sendo cada um

destes grupos
eventualmente
substituído,

os seus isómeros, os seus hidratos, os seus
solvatos, bem como os seus sais de adição a um ácido
aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Medicamentos.

DESCRIÇÃO

"**Ureias** lineares ou cíclicas, processo para a sua preparação, e as composições farmacêuticas que as **contêm**"

A invenção presente diz respeito a novas ureias lineares ou cíclicas, ao seu processo de preparação, e as composições farmacêuticas que as contenham.

Os compostos da invenção presente são úteis no ~~tratamento das doenças ou dos estados patológicos nos quais~~ se saiba que uma disfunção endotelial seja reconhecida como sendo um seu mecanismo patogénico e/ou de agravamento. Essas patologias são: a aterosclerose, a existência de factores de risco vascular (dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial sistémica), as diferentes formas clínicas de isquémia do miocárdio ou periférica, a insuficiência cardíaca e as diferentes formas de hipertensão arterial pulmonar. Estes compostos são igualmente Uteis para o tratamento dos pacientes que se submetem a uma transplantação cardíaca ou a uma repermeabilização vascular, tal como uma derivação, uma trombólise ou uma dilatação arterial, com ou sem *stent*.

Uma diminuição da disponibilidade vascular de monóxido de azoto (NO) representa o mecanismo principal da disfunção endotelial observada nas doenyas e nos estados

patológicos citados acima e explica o seu desempenho patogénico (Cardiovasc. Res., 1999, 43, 572; Coronary. Art. Dis. 1999, **10**, 277; Coronary. Art. Dis., 1999, 10, 301; Coronary. Art. Dis., 1999, 10, 287; Coronary. Art. Dis., 1999, 10, 295).

Com efeito, nesses estados patológicos, a disfunção endotelial pode provir de dois mecanismos principais: 1) uma insuficiência de produção de NO ligada a inibição da NO sintase endotelial por inibidores endógenos tais como a ADMA (dimetilarginina assimétrica) cuja concentração no plasma aumenta nos pacientes que apresentam ~~factores de risco cardiovascular~~ (Cardiovasc. Res., 1999, 43, 542; Hypertension, 1997, 29, 242; Circulation, 1997, 95, 2068), 2) uma inactivação do NO pelo anião superóxido (O_2^-) cuja produção aumenta em estados patológicos (Cardiovasc. Res., 1999, 43, 562; Eur. J. Biochem. 1997, 245, 541; J. Clin. Invest., 1993, **91**, 2546).

O NO apresenta, sob condições normais, efeitos principais tais como: 1) a regulação da vasomotricidade arterial pelo seu efeito vasodilatador (N. Engl. J Med., 1993, 329, 2002; Nature, 1980, 288, 373), 2) a limitação da adesão e da agregação das plaquetas (Trends Pharmacol. Sci., 1991, **12**, 87), 3) o controlo da adesão dos leucócitos e dos monócitos às células endoteliais (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 4651), 4) a inibição da proliferação das células musculares lisas vasculares (Cardiovasc. Res., 1999, 43, 80, Circulation, 1993, 87 V51). Isto explica que

a deficiência em NO ao nível da parede arterial favoreça os fenómenos patológicos tais como a vasoconstrição, a trombose, a acumulação de lípidos e a proliferação das células musculares lisas vasculares.

Foi possível demonstrar em resultado de experiências *in vitro*, que os compostos da invenção presente permitem limitar a disfunção endotelial e a diminuição da disponibilidade vascular de NO que haviam sido induzidas em testes que implicavam os dois mecanismos fisiopatológicos citados acima: a inibição da NO sintase endotelial e um stress oxidativo devido a produção de $O_2^{\cdot -}$.

Assim, graças a sua actividade farmacológica específica, capaz de limitar o desenvolvimento da disfunção endotelial, os compostos da invenção presente, para além do facto de serem compostos novos, são úteis para impedir o desenvolvimento, a extensão e as complicações das lesões ateroscleróticas, nomeadamente nos pacientes que apresentem um factor de risco vascular (dislipidémia, diabetes, hipertensão arterial), para tratar as diferentes formas clínicas de isquémia do miocárdio ou periférica, a insuficiência cardíaca, as diferentes formas de hipertensão arterial pulmonar. Estes compostos são igualmente utilizados para impedir as complicações vasculares (espasmos, trombose, restenose, aterosclerose acelerada) nos pacientes que são submetidos a uma derivação, a uma dilatação vascular com ou sem stent ou a outras formas de repermeabilização vascular, bem como a um transplante

cardíaco.

Foram descritos na literatura compostos com estruturas semelhantes. É o caso mais em particular do pedido de patente WO 94/13659 em que se reivindicam compostos que apresentam nomeadamente uma ureia cíclica, sendo os compostos referidos úteis para o tratamento das doenças do sistema nervoso central, tais como a depressão ou a psicose. De igual modo, a patente FR 2 338 940 descreve derivados que apresentam nomeadamente uma espécie 1-{1-[2-hidroxi-3-(ariloxi)-propil]-4-piperidil}-3-aril-imidazolidina-2-ona, e os reivindica por causa da sua utilidade no tratamento da hipertensão vascular. Por último, a patente EP 0 526 342 descreve novas (isoquinolein-5-il)sulfonamidas, as quais são úteis para o tratamento da isquemia do miocárdio.

Os compostos da invenção presente diferem dessa técnica anterior, tanto pela sua estrutura química, como pela sua actividade farmacológica que é específica para a protecção endotelial.

Mais especificamente, a invenção presente diz respeito aos compostos com a fórmula (I):



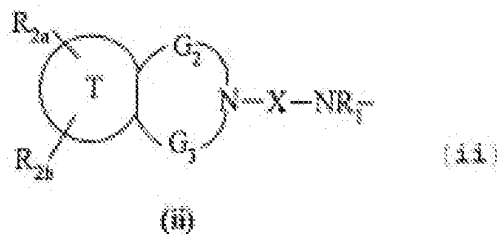
na qual:

V represente uma ligação simples ou uma cadeia alquilenos (C_1-C_8) linear ou ramificada,

M represente uma cadeia alquilenos (C_1-C_8) linear ou ramificada,

A e E representem cada um deles um átomo de azoto ou um grupo CH, mas pelo menos um dos dois grupos A ou E represente um átomo de azoto,

W represente um grupo com a fórmula (ii):



na qual:

X represente um grupo carbonilo,

G_2 represente uma ligação simples ou um grupo metileno,

G_3 represente:

* uma cadeia alquilenos (C_2-C_3) linear quando G_2

representar uma ligação,

- * ou uma cadeia alquilenos (C_1-C_2) linear quando G_2 representar um grupo metileno,

em que a referida cadeia alquilenos contenha em qualquer um dos casos, eventualmente, uma ligação dupla,

T represente um grupo fenilo fundido ao ciclo ao qual ele se liga,

~~R_1 represente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,~~

~~R_{1a} , R_{1b} , idênticos ou diferentes, representem independentemente um do outro um grupo seleccionado de entre um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, mercapto, alquiltio (C_1-C_6) linear ou ramificado, trihalogenoalquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, ciano, nitro, amino, alquiiamino (C_1-C_6) linear ou ramificado, dialquilamino (C_1-C_6) linear ou ramificado, trihalogenoalcoxilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, ariloxilo, arilalcoxilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, alquilsulfonato (C_1-C_6) linear ou ramificado, trihalogenoalquilsulfonato C - linear ou ramificado, alquilsulfonilo (C_1-C_6) linear ou ramificado,~~

ou R_{2a} e R_{2b} , em conjunto e em posições adjacentes, representem um grupo seleccionado de entre metilenodioxilo, 1,2-etilenodioxilo, 1,3-propilenodioxilo, e etileno substituído eventualmente com um grupo seleccionado de entre ciano, hidroximetilo, alcóxicarbonilo (C_1-C_2) linear ou ramificado, arilóxicarbonilo, e arilalcóxicarbonilo (C_1-C_2) linear ou ramificado,

Y represente um grupo ariloxilo, heteroariloxilo ou heteroaril-E, cada um destes grupos estando eventualmente substituído com um ou mais grupos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre as definições de R_{2a} ,

os seus hidratos, os seus solvatos, bem como os seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico, sendo entendido que, por grupo:

- arilo, se inclui um grupo seleccionado de entre fenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, e benzociclobutilo

- heteroariloxilo, se inclui um sistema monocíclico aromático ou bicíclico, ligado a um átomo de oxigénio, possuindo o referido sistema entre 5 e 12 elementos, contendo um ou dois ~~heteroátomos~~, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto, e em que um dos ciclos, no caso de um sistema bicíclico, possua um carácter aromático, podendo o outro ciclo ser aromático ou parcialmente hidrogenado,

- heteroaril-B, se inclui um sistema monocíclico ou bicíclico aromático, com entre 5 e 12 elementos, contendo 1 a 3 heteroátomos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto,

- ariloxilo, se deve entender um grupo arilo tal como se definiu acima, ligado a um átomo de oxigénio, devendo entender-se que os compostos com a fórmula (I) são diferentes da 1-[2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)metil-4-piperidinil]etilaminocarbonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína.

Entre os ácidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, podem citar-se a título não limitativo os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfónico, canfórico, etc...

Os substituintes Y preferidos, de acordo com a invenção, são o grupo benzofuran-3-ilo e o grupo feniloxilo, eventualmente substituído com um grupo R_{2a} tal como se definiu para a fórmula (I).

De uma forma especialmente vantajosa, os compostos preferidos aa invenção são os compostos com a fórmula (IB):



na qual:

R_{2a} e R_{2b} sejam tais como se definiram para a fórmula (I),

G_3 represente um grupo com a fórmula $-(CH_2)_1-$,
 $-(CH_2)_3-$ ou $-CH=CH-$,

X represente um grupo carbonilo,

R_1 represente um átomo de hidrogénio,

A, E e V sejam tais como se definiram para a fórmula (I),

M represente uma cadeia alquileno (C_1-C_4) linear ou ramificada, e

Y represente um grupo benzofuran-3-ilo ou um grupo feniloxilo eventualmente substituído com um grupo seleccionado de entre um átomo de halogéneo, um grupo alquilsulfonilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, e um grupo alquiltio (C_1-C_4) linear ou ramificado.

De uma forma muito preferencial, os compostos preferidos da invenção são os compostos com a fórmula (IB) tal como se definiu acima, na qual:

- A represente um átomo de azoto e E represente um grupo CH quando Y representar um grupo feniloxilo eventualmente substituído,

- ou A represente um grupo CH e E represente um átomo de azoto quando Y representar um grupo benzofuran-3-ilo.

Num outro cenário preferencial, os compostos preferidos da invenção são os compostos com a fórmula (IB) tal como se definiu acima, em que V represente uma ligação simples quando Y representar um grupo benzofuran-3-ilo, e V represente uma cadeia alquileno (C_1-C_4) linear ou ramificada quando Y representar um grupo feniloxilc eventualmente substituído.

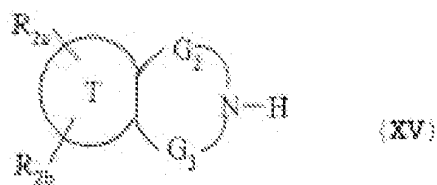
Os compostos preferidos da invenção são:

- N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolinacarboxamida,
- 5-fluoro-N-(2-[4-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-1-piperidinil]etil)-1-indolecarboxamida,

- N-(2-[4-(p-fluorofenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolinacarboxamida,
- * e a N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolecarboxamida.

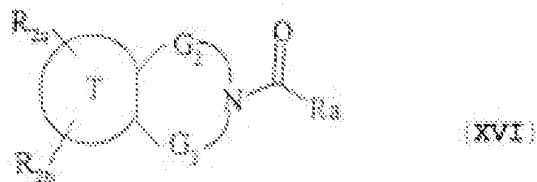
Os hidratos, os solvatos e os sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico dos compostos preferidos são parte integrante da invenção.

A invenção também abarca o processo de preparação dos compostos com a fórmula (I), caracterizado por se utilizar como matéria-prima um composto com a fórmula (XV):

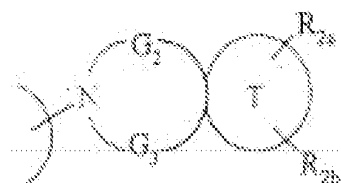


na qual R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 e T têm os mesmos significados que na fórmula (I),

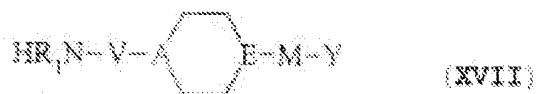
composto com a fórmula (XV) este que se trata quer com difosgênio quer com trifosgênio, na presença de uma base, quer ainda com di(1H-imidazol-1-il)metanona, para se obterem os compostos com a fórmula (XVI):



na qual R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 e T são tais como se definiram acima e R_2 representa um átomo de cloro, um grupo 1*H*-imidazol-1-ilo ou um grupo com a fórmula:



na qual R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 e T são tais como se definiram acima, composto com a fórmula (XVI) esse que se faz reagir com um composto com a fórmula (XVII):



na qual R_1 , V , A , E , M e Y são tais como foram definidos para a fórmula (I),

para se obterem os compostos com a fórmula (I), que se purificam, quando for necessário, de acordo com as técnicas clássicas de purificação, de que se separam

eventualmente os isómeros de acordo com uma técnica clássica de separação, e que se transforma, se tal se pretender, nos seus hidratos, nos seus solvatos ou nos seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Os compostos com a fórmula (XV) e (XVII) são quer compostos comerciais, quer obtidos utilizando métodos conhecidos e clássicos da síntese orgânica.

Os compostos da invenção presente são úteis no tratamento das doenças ou dos estados patológicos nos quais é conhecida uma disfunção endotelial. Deste facto, graças à sua actividade farmacológica específica, os compostos da invenção são úteis para impedir o desenvolvimento, a extensão, e as complicações das lesões ateroscleróticas, em especial nos pacientes que apresentam um factor de risco vascular (dislipidémia, diabetes, hipertensão arterial sistémica), no tratamento da isquémia do miocárdio ou periférica, da insuficiência cardíaca, da hipertensão arterial pulmonar, para impedir as complicações vasculares depois de uma derivação vascular, uma dilatação vascular, uma repermeabilização vascular e um transplante cardíaco.

A invenção presente tem igualmente como objecto as composições farmacêuticas e contenham como princípio activo pelo menos um composto com a fórmula (I), os seus isómeros ópticos, os seus hidratos, os seus solvatos, os seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista

farmacêutico, por si só ou em combinação com um ou mais excipientes ou veículos inertes, não tóxicos, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

De entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção, citar-se-ão mais em especial aquelas que estão adaptadas para a administração por via oral, parentérica (endovenosa, intramuscular ou subcutânea), per ou transcutânea, nasal, rectal, perlingual, ocular ou respiratória, e nomeadamente os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sublinguais, as gélulas, as cápsulas, os supositórios, os cremes, as pomadas, os géis dérmicos, as preparações injectáveis ou bebíveis, os aerossóis, as gotas oculares ou nasais, etc...

A posologia útil varia consoante a idade e a massa corporal do paciente, a via de administração, a natureza e a severidade da afecção, e a administração de eventuais tratamentos associados, e escalona-se de entre 1 mg a 200 mg, numa ou em diversas administrações diárias.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção mas não a limitam de nenhuma maneira. Os produtos de que se parte são produtos conhecidos, ou preparados de acordo com modos de operação conhecidos. As diferentes preparações conduzem a intermediários de síntese ~~óteis~~ para a preparação dos compostos da invenção.

As estruturas dos compostos descritos nos

exemplos foram determinadas de acordo com as técnicas espectrofotométricas habituais (infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa, ...).

Os pontos de fusão foram determinados quer numa platina de aquecimento de Kofler (K.), quer numa platina de aquecimento ao microscópio (M.K.).

PREPARAÇÃO 1: 4-(p-fluorofenoximetil)piperidina

Passo 1: N-t-butiloxicarbonil-4-(p-fluorofenoximetil)piperidina

Adicionam-se a uma mistura de 13,5 g de N-t-butiloxicarbonil-4-hidroximetilpiperidina, 7,45 g de p-fluorofenol, 17,4 g de trifenilfosfina e 140 ml de tetrahidrofurano ao longo de 30 minutos, 10,5 ml de azodicarboxilato de dietilo. Passadas 12 horas de agitação à temperatura ambiente, concentra-se a mistura reaccional, retoma-se em éter, lava-se com água e depois com soda 1 N, e depois lava-se com água. Depois de uma secagem, filtração e evaporação sob pressão reduzida, uma cromatografia sobre gel de sílica (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) permite isolar o produto pretendido.

Ponto de fusão (K): 94-98°C.

Passo 2: 4-(p-fluorofenoximetil)piperidina

Trata-se 12,1 g do produto obtido no passo 1, a temperatura ambiente, com 300 mL de uma solução de éter clorídrico, durante 48 horas, o que permite obter o produto em título sob a forma de um cloridrato. Obtem-se a base livre por tratamento do cloridrato com soda 1 N seguido de uma extracção com diclorometano.

PREPARAÇÃO 2: 4-[2-(p-fluorofenoxi)etil]piperidina

Obtém-se o produto seguindo o processo da preparação 1 e utilizando como substrato no passo 1 o 2-(N-t-butiloxycarbonyl-4-piperidinil)etanol.

PREPARAÇÃO 3: 4-(fenoximetil)piperidina

Obtem-se o produto seguindo o processo da preparação 1 e utilizando no passo 1 fenol em vez de p-fluorofenol.

PREPARAÇÃO 4: 4-(p-metilsulfonilfenoximetil)piperidina

Obtém-se o produto seguindo o processo da preparação 1 e utilizando no passo 1 p-metilsulfonilfenol em vez de p-fluorofenol.

Ponto de fusão (cloridrato): 230-234°C.

PREPARAÇÃO 6: 2-[4-[(4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1-piperidinil]etilamina

Passo 1: 1-t-butiloxicarbonil-2-[4-[(4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1-piperidinil]etilamina

Em 50 mL de metilsobutilcetona, adicionam-se 11,1 mmol do produto da preparação 4, 11,1 mmol de 1-t-butiloxicarbonil-2-bromo-etilamina, 4,6 g de carbonato de sódio e uma ponta de espátula de iodeto de potássio. Passadas 8 horas ao refluxo, e depois 12 horas a temperatura ambiente, obtém-se um sólido branco que ~~recristaliza de acetonitrila permitindo isolar o produto~~ pretendido.

Passo 2: 2-[4-[(4-metilsulfonilfenoxi)metil]-1-piperidinil]etilamina

Procede-se tal como no passo 2 da preparação 1.

PREPARAÇÃO 7: 1-[2-(benzofuran-3-il)etil]-4-piperidinilamina

Passo 1: N-t-butiloxicarbonil-1-[2-(benzofuran-3-il)etil]-4-piperidinilamina

A 10 mL de tolueno, adicionam-se 15 mmol de 2-(benzofuran-3-il)-1-bromoetano, 9,62 mmol de 4-piperidinilcarbamato de t-butilo, 2,65 g de carbonato de

potássio e 0,65 g de sulfato de tetrabutilamônio. Passadas 12 horas ao refluxo, retoma-se a mistura reaccional em água. Lava-se em seguida a fase orgânica com água, seca-se e depois filtra-se. Uma evaporação sob pressão reduzida permite isolar o produto pretendido.

Passo 2: 1-[2-(benzofuran-3-il)etil]-4-piperidinilamina

Procede-se tal como no passo 2 da preparação 1.

PREPARAÇÃO 8: 1-[3-(benzofuran-3-il)propil]-4-piperidinilamina

Obtém-se o produto de acordo com o processo da preparação 7, utilizando como substrato no passo 1 o 3-(benzofuran-3-il)-1-bromo-propano.

PREPARAÇÃO 13: 1-[2-(benzofuran-3-il)etil]piperazina

A 200 mL de acetonitrilo, adicionam-se 84 mmol de 2-(benzofuran-3-il)-1-bromoetano, 67 mmol de piperazina e 56 mmol de carbonato de potássio. Passadas 4 horas ao refluxo, arrefece-se a mistura reaccional e depois concentra-se. Retoma-se o resíduo em diclorometano, lava-se com água, seca-se, filtra-se e depois concentra-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (diclorometano/etanol: 90/10) permite isolar o produto

pretendido.

PREPARAÇÃO 15: 1-[2-(p-fluorofenoxi)etil]piperazina

Obtem-se o produto de acordo com o processo da preparação 13, utilizando como substrato o 1-bromo-2-(p-fluorofenoxi)etano.

PREPARAÇÃO 17: 2-[4-[2-(p-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil]etilamina

Passo 1: (4-[2-(p-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil)acetonitrilo

A 320 ml de metil isobutil cetona, adicionam-se 92,4 mmol do produto da preparação 2, 6,5 mL de bromoacetonitrilo, e 39,2 g de carbonato de potássio. Passadas 12 horas ao refluxo, filtra-se a mistura reaccional, e concentra-se sob pressão reduzida. Retoma-se o resíduo em água e com diclorometano. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se, filtra-se e depois concentra-se sob pressão reduzida permitindo obter o produto pretendido.

Ponto de fusão (K): 72°C.

Passo 2: 2-[4-[2-(p-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil]etilamina

Adiciona-se a uma suspensão de 81 ~~mmol~~ de LiAlH_4 em 200 mL de tetrahydrofurano, mantida a 0°C , uma solrção do produto obtido no passo 1, dissolvido em 200 ml de tetrahydrofurano. Passadas 12 horas de agitação a temperatura ambiente, hidrolisa-se a mistura reaccional com 2,75 mL de água, 2,2 mL de soda a 20 %, e depois 10 mL de água. Após uma filtração e enxaguação com tetrahydrofurano, seca-se o filtrado e depois concentra-se sob pressão reduzida permitindo isolar-se o produto pretendido.

PREPARAÇÃO 18: 2-[4-(p-fluorofenoximetil)-1-piperidinil]etilamina

Obtém-se o produto de acordo com o processo da preparação 17, utilizando como substrato o produto da preparação 1.

PREPARAÇÃO 19: 2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etilamina

Obtem-se o produto de acordo com o processo da preparação 17, utilizando como substrato o produto da preparação 3.

PREPARAÇÃO 20: 2-(4-[2-(fenoxi)etil]-1-piperidinil)etilamina

Obtém-se o produto de acordo com o processo do preparação 17, utilizando como substrato a 4-(2-

fenoxietil)-piperidina.

PREPARAÇÃO 22: I-[2-(p-fluorofenoxi)etil]4-piperidinilamina

Obtém-se o produto de acordo com o processo da preparação 7, utilizando como substrato o 1-bromo-2-{0-fluorofecoxi}etano.

PREPARAÇÃO 41: 2-[4-(p-Metiltiofenoximetil)-1-piperidinil]etilamina

~~Obtém-se o produto de acordo com o processo da~~
preparação 17, utilizando como substrato a 4-(p-metiltiofenoximetil)piperidina, produto este que se obtém pelo processo da preparação 1, utilizando no passo 1 o p-(metiltio)fenol em vez do p-fluorofenol.

Ponto de fusão (K.): 60-66°C.

PREPARAÇÃO 42: N-Metil-2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etanamina

Introduzem-se 5 g de dicarbonato de di-terc-butilo numa solução de 5 g do produto da preparação 19 em 40 mL de cloreto de metileno e agita-se a mistura durante 24 horas. Depois de se concentrar em vazio, purifica-se a mistura reaccional por cromatografia rápida (eluente: CH₂Cl₂/EtOH: 95/5). Dissolve-se o produto obtido (5,54) em

50 mL de THF e verte-se por sobre uma suspensão de 1,7 g de hidreto de lítio e alumínio em 70 mL de THF. Leva-se a mistura reaccional ao refluxo, mantendo-se durante 7 horas e depois de arrefecer, hidrolisa-se a 5°C sucessivamente com 11,7 mL de H₂O, 6,1 mL de soda a 20 %, e ainda com 6,7 mL de água. Após filtração e concentração obtém-se o produto pretendido.

PREPARAÇÃO 43: 2-{4-[2-(1-Benzofuran-3-il)etil]-1-piperazinil}etanamina

Obtem-se o produto sob a forma de um óleo, de acordo com o processo da preparação 17, utilizando como substrato, no passo 1, o produto da preparação 13.

PREPARAÇÃO 44: 2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-1-piperazinil}etanamina

Obtém-se o produto sob a forma de um óleo incolor, de acordo com o processo da preparação 17, utilizando como substrato no passo 1 o produto da preparação 15.

EXEMPLO 24: N-{1-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-4-piperidinil}indolinacboxamida e o seu cloridrato

Passo 1: Cloreto de indolin-1-il-carbonilo

Arrefece-se a 0°C uma solução de 22,5 mmol de

difosgénio em 90 mL de diclorometano, e depois adicionam-se-lhe 45 mmol de indolina, e 67,5 mmol de trietilamina, mantendo-se a temperatura a 0°C. Passadas 12 horas à temperatura ambiente, filtra-se a mistura reaccional e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida.

Passo 2: N-{1-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-4-piperidinil}indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Adicionam-se, em porções, a uma solução de 12 mmol do produto da preparação 22, 36 mmol de diisopropiletilamina em 210 mL de diclorometano, e 12 mmol do produto obtido no passo 1. Passadas 48 horas à temperatura ambiente, dilui-se a mistura reaccional com água, decanta-se, lava-se com água, seca-se, filtra-se e evapora-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (diclorometano/etanol: 95/5) permite isolar o produto pretendido que se transforma no seu cloridrato em etanol clorídrico.

Ponto de fusão: 228-235°C.

Microanálise elementar

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
<i>Determinado %</i>	61,70	6,36	9,69	9,62
<i>Calculado %</i>	61,85	6,43	9,84	9,96

EXEMPLO 25: N-{1-[3-(Benzofuran-3-il)propil]-4-piperidinil}-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 8 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato.

Ponto de fusão (M.K.): 253-257°C.

Microanálise elementar

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
Determinado %	68/48	6,78	9,56	8,08
Calculado %	68,25	6,87	9,55	8,06

EXEMPLO 26: N-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidinil}-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 7 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 261-265°C.

Microanálise elementar

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
Determinado %	67,71	6,67	9,81	8/77
Calculado %	67/67	6,63	9,86	8/32

EXEMPLO 27: N-{1-[3-(Benzofuran-3-il)propil]-4-piperidinil}-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 1 a 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, e no passo 2 o produto da preparação 8 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato, que se recristaliza de etanol.

Ponto de fusão (M.K): 227-231°C

Microanálise elemental

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
<i>Determinado</i> %	69,13	7,13	9/26	7,79
<i>Calculado</i> %	68/78	7,10	9/26	7,81

EXEMPLO 28: N-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidinil}-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 27 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 7 em vez do da preparação 8. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato que se recristaliza de

etanol.

Ponto de fusão (M.K.): 215-219°C

Microanálise elementar

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
<i>Determinado %</i>	68,27	6,85	9,44	8,26
<i>Calculado %</i>	68,25	6,87	9,05	8,06

EXEMPLO 33: N-(2-{4-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 17 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato.

Ponto de fusão (M.K.): 92-95°C

<u>Microanálise</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
<i>Determinado %</i>	64,16	7,36	9,18	8,15
<i>Calculado %</i>	64,35	6,97	9,38	7,91

EXEMPLO 34: N-(2-[4-(p-Fluorofenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 2 o composto

da preparação 18 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato, o qual recristaliza de acetonitrilo.

Ponto de fusão (M.K.) : 143-145°C

<u>Microanálise</u>		<u>nta</u>			
		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
Determinado	%	63/60	6,89	9,63	8/37
Calculado	%	63,66	6/74	9/68	8,17

EXEMPLO 35: **N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato**

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 19 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato, que se recristaliza de acetonitrilo.

Ponto de fusão (M.K.) : 205-210°C

<u>Microanálise elementar</u>					
		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
Determinado	%	65,93	7,29	9,97	8,87
Calculado	%	66,41	7,27	10,10	8,52

EXEMPLO 36: **N-{2-[4-(p-Metilsulfonilfenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida e o seu**

cloridrato

Obtém-se o produto e acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 6 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato que se recristaliza de acetonitrilo.

Ponto de fusão (M.K.) :199-203°C

Microanálise elemental

	C	H	N	Cl
Determinado %	58,54	6,64	8,56	7,25
Calculado %	58,35	6,53	8,51	7,18

EXEMPLO 37: N-(2-{4-[(2-(Fenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 20 em vez do da preparação 22. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato, em etanol clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.) :83-87°C

Microanálise elemental

	C	H	N	Cl
Determinado %	67,159	7,96	9,82	8,03

Calculado % 67,04 7/50 9,77 8/25

EXEMPLO 38: N-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidinil}-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Passo 1: (Imidazol-1-il-indol-1-il)metanona

Adicionam-se sucessivamente, a uma solução de 85,4 mmol de indole em 305 mL de acetonitrilo, 90 mmol de carbonildi-imidazole e 0,24 g de 4-dimetilaminopiridina. Passadas 8 horas ao refluxo, concentra-se a mistura reaccional. Retoma-se o resíduo num mínimo de éter. Depois de uma filtração, obtém-se o produto pretendido.

Passo 2: N-{1-[2-(Benzofuran-3-il)etil]-4-piperidinil}-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Leva-se ao refluxo uma solução do produto obtido no passo 1, do produto da preparação 7, em 25 mL de acetonitrilo, permanecendo durante 12 horas. Depois de arrefecer, o precipitado formado é filtrado. Concentra-se o filtrado, retoma-se em acetato de etilo, lava-se com água. Seca-se a fase orgânica, filtra-se e depois concentra-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre sílica gel (diclorometano/etanol: 95/5) permite isolar o produto pretendido que é transformado no seu cloridrato por uma solução de etanol clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 275-280°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	67,96	6,14	9,82	8,34
Calculado %	68,00	6,18	9,91	8,36

EXEMPLO 39: N-(2-[4-(p-Fluorofenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 18 em vez do da preparação 7. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.) : 206-210°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	63,82	6,39	9,50	8,57
Calculado %	63,96	6,30	9,73	8,21

EXEMPLO 40: N-(2-[4-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil]etil)-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo ao exemplo 38 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 17 em vez do da preparação 7. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato por acção de uma solução

de etanol clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 214-218°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	64/60	6/55	9/38	7/99
Calculado %	64/64	6/55	9/42	7/95

EXEMPLO 41: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 19 em vez do da preparação 7. Transforma-se o produto obtido seu cloridrato.

Ponto de fusão (M.K.): 171-174°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	66,41	6/88	10,01	8/85
Calculado %	66/74	6/88	10,15	8/56

EXEMPLO 42: N-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]-etil)-5,6-dimetoxi-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do

exemplo 38 utilizando no passo 1 o 5,6-dimetoxi-indole em vez do indole, e no passo 2 o produto da preparação 19 em vez do da preparação 7. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato que se cristaliza de acetonitrilo.

Ponto de fusão (M.K.): 204-208°C

EXEMPLO 43: N-(2-{4-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-5-hidroxi-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Passo 1: (5-benziloxi-indole-1-il-imidazol-1-il)-metanona

Obtem-se o produto de acordo com o processo do passo 1 do exemplo 38, utilizando o 5-benziloxi-indole em vez do indole.

Passo 2: N-(2-{4-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-5-benziloxi-1-indolecarboxamida

Obtém-se o produto de acordo com o processo do passo 2 do exemplo 38, utilizando o produto da preparação 11.

Passo 3: N-(2-{4-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-5-hidroxi-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Hidrogenam-se 3,87 mmol do produto obtido no passo 2 em 150 mL de metanol, na presença de 0,4 g de Pd/C a 10 . Passadas 4 horas a temperatura ambiente e sob pressão atmosférica, concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre sílica gel (diclorometano/etanol: 95/51 permite isolar o produto pretendido. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico, e cristaliza-se o cloridrato a partir de acetonitrilo.

Ponto de fusão (M.R.): 237-241°C

EXEMPLO 44: N-{2-[4-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil]etil}-5-hidroxi-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 43 utilizando como substrato no passo 1 a (5-benziloxi-indolin-1-il)-imidazol-1-il-metanona. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 193-196°C

EXEMPLO 45: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-5-fluoro-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Passo 1: bis-(5-Fluoroindole-1-il)metanona

Adicionam-se a uma solução de 74 mmol de 5-fluoroindole em 300 mL de acetonitrilo, 78,4 mmol de carbonildi-imidazole e 0,2 g de 4-dimetilaminopiridina. Passadas 8 horas ao refluxo, e após concentração, retoma-se o resíduo num mínimo de éter. Filtra-se o produto que desta forma se obteve, e que corresponde ao produto pretendido.

Passo 2: ***N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-5-fluoro-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato***

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38 utilizando como substrato o produto obtido no passo 1, e o composto da preparação 19 em vez do da preparação 17. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato por acção de éter clorídrico, e ele cristaliza de acetonitrilo.

Ponto de fusão (M.K.): 228-234°C

Microanálise elementar

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
<i>Determinado %</i>	<i>64,04</i>	<i>6,32</i>	<i>9,71</i>	<i>7,88</i>
<i>Calculado %</i>	<i>63,96</i>	<i>6,30</i>	<i>9,73</i>	<i>8,21</i>

EXEMPLO 46: ***N-(2-{4-[2-(p-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-5-fluoro-1-indolecarbexamida e o seu cloridrato***

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 45 utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 17 em vez de da preparação 19. Transforma-se o produto obtido no seu cloridrato por acção de éter clorídrico, e ele cristaliza de isopropanol.

Ponto de fusão (M.K.) : 205-209°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	62,12	6,17	8/93	7/39
Calculado %	62,13	6/08	9/06	7/64

EXEMPLO 69: 6-Fluoro-N-(2-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]-1-piperidinil}etil)-1H-indole-1-carboxamida e o **seu** cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 45, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 6-fluoroindole em vez de 5-fluoroindole e no passo 2 utilizando o composto da preparação 18. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.) : 180-184°C

Microanálise elementar

	C	H	N	C1
Determinado %	61,27	5,77	9,34	8/23
Calculado %	61,40	5,82	9,34	7,88

EXEMPLO 70: 6-Fluoro-N-(2-(4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil)etil)-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 45, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 6-fluoroindole em vez do 5-fluoroindole, e no passo 2 utilizando o composto da preparação 17. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de eter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 185-190°C

Microanálise elementar

	C	H	N	C1
Determinado %	61,99	6,08	9,01	7,75
Calculado %	62,13	6,08	9,06	7,64

EXEMPLO 71: 6-Cloro-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 45, nus passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 6-cloroíndole em vez do 5-fluoroindole, e

utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 211-215°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	61,72	6,13	9,39	15,91
Calculado %	61,61	6,07	9,37	15,81

EXEMPLO 72: **6-Cloro-N-(2-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato**

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 45, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 6-cloroindole em vez do 5-fluoroindole, e no passo 2 utilizando o composto da preparação 17. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 176-180°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	60,36	5,99	8,61	14,98
Calculado %	60,00	5,87	8,75	14,76

EXEMPLO 73: 5-Cloro-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo ao exemplo 45, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 5-cloroindole em vez do 5-fluoroindole, e no passo 2 utilizando o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 187-190°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	61,82	6,12	9/35	15,54
Calculado %	61,61	6/08	9/37	15,818

EXEMPLO 74: 6-Metoxi-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 6-metoxi-indole e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 201-207°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	64/94	6/87	9/33	8,19
Calculado %	64/93	6,81	9/46	7/99

EXEMPLO 75: 5-Métóxy-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 5-metoxi-indole e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 178-182°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	65,12	7/00	9/48	8/02
Calculado %	64/93	6,81	9,46	7/99

EXEMPLO 76: N-(2-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]-1-piperidinil}etil)-5-metoxi-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no

passo 1 o 5-metoxi-inacle e utilizando no passo 2 o composto da preparação 18. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 186-191°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	62/38	6,41	8/90	8,10
Calculado %	62/40	6,33	9,10	7/67

EXEMPLO 77: N-(2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-5-metoxi-1*H*-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 o 5-metoxi-indole e utilizando no passo 2 o composto da preparação 17. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 203-207°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	63/02	6/46	8/78	7,43
Calculado %	63,08	6,56	8,83	7,45

EXEMPLO 78: 5-Hidroxi-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-

piperidinil]etil}-1H-indole-1-carboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 43, nos passos 1 a 3, utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 210-214°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	64/42	6/73	9/86	8/54
Calculado %	64/25	6,56	9/77	8/25

EXEMPLO 79: 5-Cloro-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 5-cloroindolina, e no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 128-132°C

Microanálise elementar

C H

Determinado %	61,16	6,53	9/25	7,44
Calculado %	61,33	6,49	9/33	7,87

EXEMPLO 80: 6-Cloro-N-(2-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 6-cloroindolina, e no passo 2 o composto da preparação 17. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de eter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 153-156°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	59,83	6,31	8,66	14,57
Calculado %	59,75	6,27	8,71	14,70

EXEMPLO 81: 5-Fluoro-N-(2-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos I e 2, utilizando como substrato no passo i a 5-fluoroindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 17. Transforma-se c produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.) : 185-189°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	62,19	6,71	8,83	7,86
Calculado %	61,86	6,49	9,02	7,61

EXEMPLO 82: 6-Fluoro-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 6-fluorocindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de eter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.) :168-172°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	63,34	6,73	9,55	8,80
Calculado %	63,66	6,74	9,68	8,17

EXEMPLO 83: 5-Fluoro-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no

passo 1 a 5-fluoroindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 168-171°C

Microanálise elemental

	C	H	N	Cl
Determinado %	63,65	6,98	9,58	7,99
Calculado %	63,66	6,74	9,68	8,17

EXEMPLO 84: 5-Metoxi-N-(2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 5-metoxi-indolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 193-196°C

Microanálise elemental

	C	H	N	Cl
Determinado %	64,55	7,00	9,30	8,46
Calculado %	64,64	7,29	9,42	7,95

EXEMPLO 85: 5-Metoxi-N-[2-(4-{[4-(metiltio)fenoxi]metil}-1-piperidinil)etil]-1-

indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando coma substrato no pãssso 1 a 5-metoxi-indolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 41. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 201-205°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl	S
Determinado %	60,97	7,15	8,45	7,59	6,53
Calculado %	61,02	6,96	8,54	7,20	6,52

EXEMPLO 86: N-[2-(4-{[4-(Metiltio)fenoxi]metil}-1-piperidinil) etil]-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a indolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 41. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 165-170°C

Microanálise elementar

C	H	N	Cl	S
----------	----------	----------	-----------	----------

Determinado %	63,11	7,15	9/05	7,96	6/92
Calculado %	62/39	6/98	9/09	7/67	6/94

EXEMPLO 87: 5-Nitro-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 5-nitroindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de eter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 210-220°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	59/86	6/27	12,01	8,10
Calculado %	59/93	6/34	12,15	7/69

EXEMPLO 88: N-(2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-5-nitro-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 5-nitroindolina, e utilizando no passo 2 e composto da preparação 17. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de eter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 205-210°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	58/22	6,15	11,250	7/85
Calculado %	58/47	6,13	11,36	7,19

EXEMPLO 89: 5,6-Dimetoxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Submete-se o produto do exemplo 42 a uma hidrogenação de acordo com as condições descritas no passo 3 do exemplo 43, o que permite isolar o produto pretendido, que se transforma no seu cloridrato de uma modo habitual.

Ponto de fusão (M.K.): 118-122°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	63/50	7/39	8/79	7,71
Calculado %	63/08	7,20	8,83	7/45

EXEMPLO 90: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-5-carboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 5,6-metilenodioxi-indolina, e utilizando no passo

2 c composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 215-219°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	62/80	6/56	9/05	8/03
Calculado %	62,67	6/57	9,14	7,71

EXEMPLO 91: N-(2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil}etil)-1,3-dihidro-2H-isoindole-2-carboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a isoindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 17. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 175-179°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	63/78	6/93	9/22	7,85
Calculado %	64/35	6/97	9,38	7,91

EXEMPLO 92: N-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-1,3-dihidro-2H-isoindole-2-carboxamida e

o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a isoindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.) : 178-181°C

Microanálise elementar

		C	H	N	Cl
Determinado	%	66/03	7/26	10,00	8/57
Calculado	%	66,41	7/27	10,10	8/52

EXEMPLO 93: **N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolinacarboxamida e o seu hemi-fumarato**

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu hemi-fumarato.

Ponto de fusão (M.K.) : 150-154°C

Microanálise elementar

<i>Determinado %</i>	<i>68,34</i>	<i>7,35</i>	<i>9,01</i>
<i>Calculado %</i>	<i>68,45</i>	<i>7/28</i>	<i>9/07</i>

EXEMPLO 94: 6,7-Dimetoxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinacarboxamida e o seu fumarato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu fumarato.

Ponto de fusão (M.K.): 200-205°C

Microanálise elementar

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
<i>Determinado %</i>	<i>62/70</i>	<i>6,71</i>	<i>7/22</i>
<i>Calculado %</i>	<i>63/25</i>	<i>6,90</i>	<i>7,38</i>

EXEMPLO 95: 5-Hidroxi-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 43, nos passos 1 a 3, utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por ação de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 198-202°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	63,80	7,33	9,64	8,38
Calculado %	63,95	7,00	9,73	8,21

EXEMPLO 96: 5-Hidroxi-N-metil-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 43, nos passos 1 a 3, utilizando como substrato no passo 2 o composto da preparação 42. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 105-110°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	64,74	7,34	9,32	8,19
Calculado %	64,63	7,23	9,20	7,95

EXEMPLO 97: N-(2-{4-[2-(1-Benzofuran-3-il)etil]-1-piperazinil}etil)-1-indolina-2-carboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do

exemplo 24, nos passos 1 a 2, utilizando como substrato no passo 1 a indolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 43. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 195-199°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	61,40	6,43	11,26	14,66
Calculado %	61,10	6,56	11,40	14,43

EXEMPLO 101: 6-Cloro-N-(2-(4-[2-(fenoxi)metil]-1-piperidinil)etil)-1-indolina carboxamida e o seu cloridrato

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 a 2, utilizando como substrato no passo 1 a 6-cloroindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 19. Transforma-se o produto no seu cloridrato por acção de uma solução de éter clorídrico.

Ponto de fusão (M.K.): 175-179°C

Microanálise elementar

	C	H	N	Cl
Determinado %	61,32	6,58	9,32	16,53
Calculado %	61,33	6,49	19,33	15,74

EXEMPLO 102: 5-Fluoro-N-(2-(4-[2-(4-

fluorofenoxi)etil]-1-piperazinil)etil)-1-

indolinacarboxamida e o seu dicloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 5-fluororoindolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 44. Transforma-se o produto no seu dicloridrato.

Ponto de fusão (M.K.): 179-184°C

Microanálise elementar

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
Determinado %	54/67	5,89	11/18	14,16
Calculado %	54/88	6,01	11/13	14/08

EXEMPLO 103: N-{2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-6-fluoro-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38, nos passos 1 e 2, mas utilizando no passo 1 o 6-fluoroindole em vez do indole, e utilizando no passo 2 o produto da preparação 19.

Ponto de fusão (M.K.): 184-188°C

EXEMPLO 104: N-Metil-N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-5,6-dimetoxi-1-indolinacarboxamida e o

seu cloridrato

Obtém-se este produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, utilizando como substrato no passo 1 a 5,6-dimetoxi-indolina, e utilizando no passo 2 o composto da preparação 4%.

Ponto de fusão (M.K.) : 84-87°C

EXEMPLO 105: **N-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-4,5,6-trimetoxi-1-indolecarboxamida e o seu cloridrato**

Obtém-se o produto de acordo com o processo do exemplo 38, nos passos 1 e 2, mas utilizando no passo 1 o 4,5,6-trimetoxi-indole em vez do indole, e utilizando no passo 2 o produto da preparação 19.

Ponto de fusão (M.K.) : 217-220°C

EXEMPLO 106: **N-(2-[4-(Fenoximetil)-1-piperidinil]etil)-4,5,6-trimetoxi-1-indolinacarboxamida e o seu cloridrato**

Obtem-se o produto de acordo com o processo do exemplo 24, nos passos 1 e 2, mas utilizando no passo 1 a 4,5,6-trimetoxi-indolina, e no passo 2 o produto da preparação 19.

Ponto de fusão (M.K.): 147-151°C

ESTUDO FARMACOLOGICO DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Em condições padrão *in vitro*, a relaxação dos anéis aórticos com acetilcolina (ACh), completamente dependente da presença de endotélio, reflete a produção de NO (estimulada pela ACh), o qual, difundindo ao nível das células musculares lisas, leva a uma relaxação arterial (Nature, 1980, **288**, 373).

Testaram-se os compostos da invenção por dois modelos que entram em conta com os dois mecanismos diferentes que podem estar implicados na disfunção endotelial observada em patologia:

- * o primeiro modelo consiste em induzir-se uma inibição da relaxação com ACh, pelo bloqueamento da actividade enzimática (NOS endotelial) responsável pela produção do NO.
- o segundo modelo consiste em induzir um stress oxidativo *in vitro* por um sistema enzimático gerador de O_2^- (xantina oxidase - XO e hipoxantina -Hypo).

EXEMPLO 111: Efeitos protectores vasculares em relação a uma disfunção endotelial induzida por um inibidor de NOS

Retira-se a aorta torácica de ratos Wistar (com 325-375 g), anestesiados com pentobarbital sódico por via intraperitoneal (a 30 mg/kg), e disseca-se em anéis de 3 mm de comprimento. Suspende-se cada um dos anéis a um captador de tensão isométrica ligado a um sistema de aquisição, e a tensão inicialmente aplicada é de 2,5 g. A solução fisiológica utilizada, termostatzada a 37°C e oxigenada (95 % de O₂ + 5 % de CO₂) e composta por (em mM): NaCl 112,0; KCl 5,0; CaCl₂ 2,5; KH₂PO₄ 1,0; MgSO₄ 1,2; NaHCO₃ 25,0; glucose 11,5, Ca-EDTA 0,016.

Depois de um período de estabilização de 90 minutos, levam-se as preparações a um contacto com fenilefrina (PHE 10⁻⁶ M) e relaxam-se por adição de 10⁻³ M de acetilcolina para verificar a integridade da camada endotelial. Confirmada esta última, lavam-se as preparações e adiciona-se ao meio uma concentração de produto a testar, em seguida 3x10⁻⁷ M de N^G-niro-L-arginina (LNA). Fazem-se de novo contrair as preparações com fenilefrina e 30 minutos depois aisso avaliam-se as relaxações com acetilcolina (ACh, de 10⁻⁸ M a 10⁻³ M), na presença de indometacina (10⁻⁵ M).

Exprimem-sê os valores das relaxações em percentagem, em relação à contracção máxima conseguida com a PHE. Os efeitos protectores dos compostos em relação à disfunção endotelial correspondem a diferença entre as percentagens de relaxação máxima observadas na presença ou

na ausência de produto.

A título de exemplo, o composto do exemplo 35 a 10^{-8} , a 3×10^{-8} , e a 10^{-7} M inibe respectivamente em 8, 26 e 29 % a disfunção endotelial induzida pela LNA.

EXEMPLO 112: Efeitos protectores vasculares em relação a uma disfunção endotelial induzida por um sistema que gera O_2^-

Este protocolo, levado a cabo com anéis de artéria de coelhos Neozelandeses (2,5-3 kg) é comparável ao precedente excepto quanto aos seguintes pontos: a tensão inicial aplicada é de 5 g e utiliza-se a associação XO (3 mU/mL -Hypo (10^{-8} M) em vez do LNA.

A título de exemplo, o composto do exemplo 35 a 3×10^{-8} M inibe em 17 % a disfunção endotelial induzida pela associação XO-Hypo.

EXEMPLO 113: Implicação da via do NO nos efeitos protectores vasculares detectados: avaliação da produção aórtica de $GMPC$

Difundindo a nível das células musculares lisas, o NC produzido pelas células endoteliais activa a guanilato ciclase solúvel, o que leva por sua vez a um aumento do GMP cíclico responsável pela relaxação.

Este mediador foi portanto doseado nos anéis aórticos de rato para se demonstrar que os efeitos protectores dos compostos em relação a disfunção endotelial são mediados por um aumento da disponibilidade em NO.

Prepararam-se os anéis aórticos de rato tal como se descreveu acima. Avaliaram-se os efeitos de uma incubação com a duração de 30 minutos, dos compostos da invenção em diversas concentrações, exercia sobre a produção de GMPc estimulada pela ACh (10^{-5} - 1 minuto em presença de LNA (3×10^{-4} M). Estas experiências são realizadas na presença de isobutil metil xantina (10^{-3} M) para evitar a degradação de GMPc pelas fosfodiesterases. Congelam-se os anéis por acção de azoto líquido, e mantêm-se armazenados a -80°C até à dosagem. Avalia-se o conteúdo em GMPc por rádioimunodoseamento e exprime-se em relação a quantidade de proteínas contida no tecido (dosagem pelo método de Bradford).

A título de exemplo, o composto do exemplo 35 a 10^{-7} M, aumenta a produção de GMPc estimulada pela ACh em presença de LNA, em 28,1 %.

EXEMPLO 114: Composição farmacêutica - Comprimido

Fórmula de preparação para 1000 comprimidos doseados a 10 mg

Composto do exemplo 35

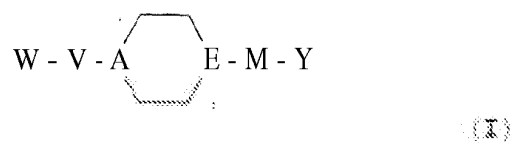
10 g

Hidroxipropilcelulose	2 g
Polivinilpirrolidona	2 g
Amido de trigo	10 g
Lactose	100 g
Estearato de magnésio	3 g

Lisboa, 12 de Março de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos com a fórmula (I):



na qual:

V represente uma ligação simples ou uma cadeia alquilenos (C₁-C₈) linear ou ramificada,

M represente uma cadeia alquilenos (C₁-C₆) linear ou ramificada,

A e E representem cada um deles um átomo de azoto ou um grupo CH, mas pelo menos um dos dois grupos A ou E represente um átomo de azoto,

W represente um grupo com a fórmula (ii):



na qual:

X represente um grupo carbonilo,

G_2 represente uma ligação simples ou um grupo metileno,

G_3 represente:

- uma cadeia alquilenos (C_2-C_3) linear quando G_2 representar uma ligação,
- ou uma cadeia alquilenos (C_1-C_2) Linear quando G_2 representar um grupo metileno,

em que a referida cadeia alquilenos contenha em qualquer um dos casos, eventualmente, uma ligação dupla,

T represente um grupo fenilo fundido ao ciclo ao qual ele se liga,

R_1 represente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,

, R_2 , idênticos ou diferentes, representem independentemente um do outro um grupo seleccionado de

entre um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, mercapto, alquiltio (C_1-C_6) linear ou ramificado, trihalogenoalquilo (C_1-C_6) Linear ou ramificado, ciano, nitro, amino, alquilamino (C_1-C_6) Linear ou ramificado, dialquilamino (C_1-C_6) linear ou ramificado, trihalogenoalcoxilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, ariloxilo, arilalcoxilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, alquilsulfonato (C_1-C_6) linear ou ramificado, trihalogenoalquilsulfonato (C_1-C_6) linear ou ramificado, alquilsulfonilo (C_1-C_6) linear ou ramificado,

ou $R_{1a} + R_{1b}$ em conjunto e em posições adjacentes, representem um grupo seleccionado de entre metilenodioxilo, 1,2-etilenodioxilo, 1,3-propilenodioxilo, e etileno substituído eventualmente com um grupo seleccionado de entre ciano, hidroximetilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_6) linear ou ramificado, ariloxicarbonilo, e arilalcoxicarbonilo (C_1-C_6) linear ou ramificado,

Y represente um grupo ariloxilo, heteroariloxilo ou heterocaril-E, cada um destes grupos estando eventualmente substituído com um ou mais grupos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre as definições de R_{1a} ,

os seus hidratos, os seus solvatos, bem como os seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico, sendo entendido que, por grupo:

- arilo, se inclui um grupo seleccionado de entre fenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, e benzociclobutilo

- heteroariloxilo, se inclui um sistema monocíclico aromático ou bicíclico, ligado a um átomo de oxigénio, possuindo o referido sistema entre 5 e 12 elementos, contendo um ou dois heteroátomos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto, e em que um dos ciclos, no caso de um sistema bicíclico, possua um carácter aromático, podendo o outro ciclo ser aromático ou parcialmente hidrogenado,

- heteroaril-B, se inclui um sistema monocíclico ou bicíclico aromático, com entre 5 e 12 elementos, contendo 1 a 3 heteroátomos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre oxigénio, enxofre e azoto,

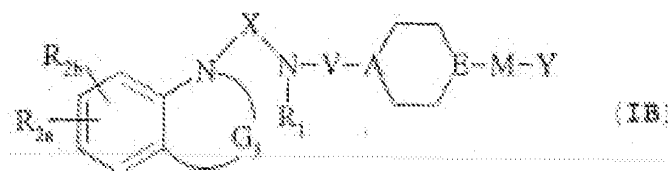
- ariloxilo, se deve entender um grupo arilo tal como se definiu acima, ligado a um átomo de oxigénio,

devendo entender-se que os compostos com a fórmula (I) são diferentes da 1-[2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)metil-4-piperidinil]etilaminocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína.

2. Compostos com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados por** Y representar um grupo benzofuran-3-ilo ou um grupo feniloxilo eventualmente

substituído com um grupo R^{**} tal como foi definido para a fórmula (I), os seus hidratos, os seus solvatos e 3s seus sais em adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico.

3. Compostos com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2 **caracterizados por** eles representarem compostos com a fórmula (IB):



na qual:

R_{24} e R_{25} sejam tais como se definiram para a fórmula (I),

G_3 represente um grupo com a fórmula $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_3-$ ou $-CH=CH-$,

X represente um grupo carbonilo,

R_1 represente um átomo de hidrogénio,

A, E e V sejam tais como se definiram para a fórmula (I),

M represente uma cadeia alquileno (C_1-C_4) linear ou ramificada, e

Y represente um grupo benzofuran-3-ilo ou um grupo feniloxilo eventualmente substituído com um grupo seleccionado de entre um átomo de halogéneo, um grupo alquilsulfonilo (C_1-C_4) linear ou ramificado, e um grupo alquiltio (C_1-C_4) linear ou ramificado,

os seus hidratos, os seus solvatos e os seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico.

4. Compostos com a fórmula (IB) de acordo com a reivindicação 3, **caraterizados por:**

* A representar um átomo de azoto e E represente um grupo CH quando Y representar um grupo feniloxilo eventualmente substituído,

* ou A representar um grupo CH e E represente um átomo de azoto quando Y representar um grupo benzofuran-3-ilo,

os seus hidratos, os seus solvatos e os seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico.

5. Compostos com a fórmula (IB) de acordo com a

reivindicação 3, **caracterizados** por:

- V representar uma ligação simples quando Y representar um grupo benzofuran-3-ilo,

ou V representar uma cadeia alquilenos (C_1-C_4) linear ou ramificada quando Y representar um grupo feniloxilo eventualmente substituído,

os seus hidratos, os seus solvatos e os seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico.

6. Compostos com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, que são:

- N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida,
- 5-fluoro-N-{2-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-piperidinil]etil}-1-indolecarboxamida,
- N-{2-[4-(p-fluorofenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolinacarboxamida,
- e N-{2-[4-(fenoximetil)-1-piperidinil]etil}-1-indolecarboxamida,

os seus hidratos, os seus solvatos e os seus sais

de adição a um ácido acetável do ponto de vista farmacêutico.

7. Processo de preparação dos compostos com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação i **caracterizado por** se utiilizar como matéria-prima um composto com a fórmula (XV):

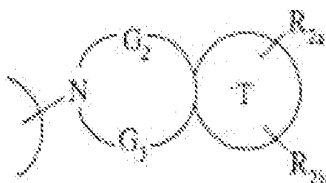


na qual R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 e T têm os mesmos significados que na fórmula (I),

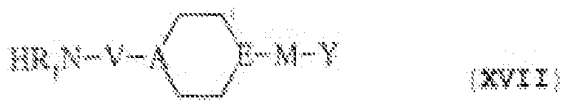
composto com a fórmula (XV) este que se trata quer com difosgénio quer com trifosgénio, na presença de uma base, quer ainda com di(1H-imidazol-1-il)metanona, para se obterem os compostos com a fórmula (XVI):



na qual R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 e T são tais como se definiram acima e R , representa um átomo de cloro, um grupo 1H-imidazol-1-ilo ou um grupo com a fórmula:



na qual R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 e T são tais como se definiram acima, composto com a fórmula (XVI) esse que se faz reagir com um composto com a fórmula (XVII):



na qual R_1 , V , A , E , M e Y são tais como foram definidos para a fórmula (I),

para se obterem os compostos com a fórmula (II), que se purificam, quando for necessário, de acordo com as técnicas clássicas de purificação, de que se separam eventualmente os isômeros de acordo com uma técnica clássica de separação, e que se transforma, se tal se pretender, nos seus hidratos, nos seus solvatos ou nos seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico.

8. Composições farmacêuticas contendo como princípio activo pelo menos um composto com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, por si só ou em combinação com um ou mais excipientes ou veículos inertes, não tóxicos, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

9. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 8, que contenham pelo menos um princípio activo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, úteis como medicamentos para o tratamento das doenças ou dos estados patológicos para os quais se conhece uma disfunção endotelial.

10. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 8, que contenham pelo menos um princípio activo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, úteis como medicamentos para impedir o desenvolvimento, a extensão e as complicações das lesões ateroscleróticas, nomeadamente nos pacientes que apresentem um factor de risco vascular (dislipidémia, diabetes, hipertensão arterial), para tratar as diferentes formas clínicas de isquémia do miocárdio ou periférica, a insuficiência cardíaca, as diferentes formas de hipertensão arterial pulmonar. Estes compostos são igualmente utilizados para impedir as complicações vasculares (espasmos, trombose, restenose, aterosclerose acelerada) nos pacientes que são submetidos a uma derivação, a uma dilatação vascular com ou sem *stent* ou a outras formas de repermeabilização vascular,

bem como a um transplante cardíaco.

Lisboa, 12 de Março de 2007
