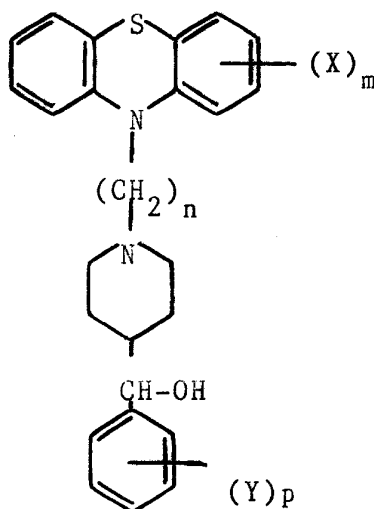




Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, com domicílio em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Grover Cleveland Helsley, Larry Davis e Gordon E. Olsen, residentes nos Estados Unidos da América), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1- $\bar{\text{X}}$ -(FENOTIAZIN-10-IL)-ALQUIL  $\bar{\text{Y}}$ - $\alpha$ -FENIL-4-PIPERIDINOMETANOIS"

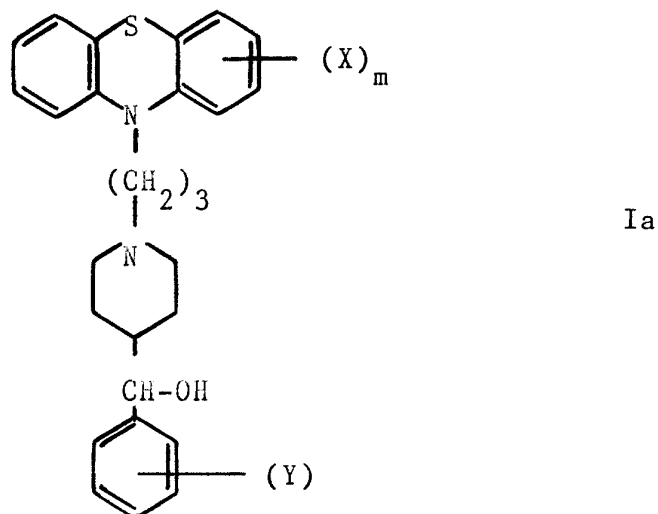
Memória descritiva

A presente invenção refere-se a 1- $\bar{\text{X}}$ -(fenotiazin-10-il) alquil  $\bar{\text{Y}}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanois com a fórmula I



em que X é halogênio, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, sulfamoilo ou dimetilsulfamoilo; Y é halogênio, trifluorometilo, alquilo inferior, ou alcoxi inferior; m é um inteiro com um valor entre 0 e 1; n é um inteiro com um valor de 2 a 4 inclusivé; e p é um inteiro com um valor de 0 a 2, inclusivé.

Os compostos preferidos desta invenção são compostos com a fórmula Ia



em que X, Y e m são como previamente descritos.

Conforme é utilizado na memória descritiva e nas reivindicações anexas, as seguintes definições significam:

"Alquilo inferior" - um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada não contendo nebhuma insaturação e possuindo 1 a 6 átomos de carbono inclusivé, tal como por exemplo, metilo, etilo, 1- e 2-propilo, 1-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo e 3-hexilo. Os alquilos inferiores preferidos são aqueles radicais com 1 a 3 átomos de carbono, inclusivé.

"Alcoxi inferior"- um radical com a fórmula -O- alquilo inferior, tal como por exemplo, metoxi, etoxi, 1- e 2-propoxi,

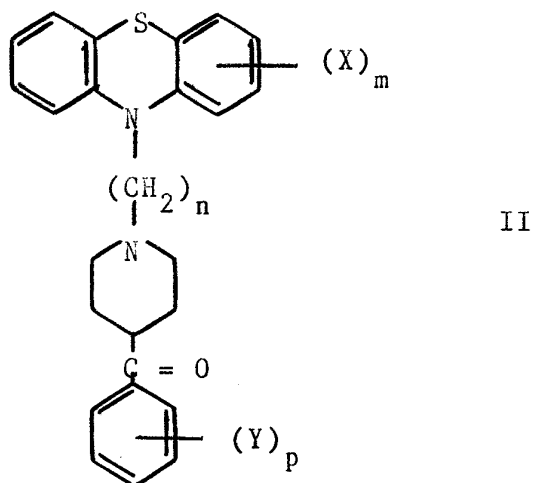
~~\_\_\_\_\_~~

1- e 2-pentoxi, 3-hexoxi. Alcoxis inferiores são aqueles radicais com 1 a 3 átomos de carbono, inclusivé.

"Alquiltio inferior" - um radical com a fórmula -S-alquilo inferior, tal como por exemplo, metiltio, etiltio, 1- e 2-propiltio, 1-butiltio, 1- e 2-pentiltio, 3-hexiltio. Os alquiltios inferiores preferidos são aqueles radicais com 1 a 3 átomos de carbono inclusivé.

"Halogênio" - um membro do grupo consistindo de radicais de flúor, cloro, e bromo. Os halogênios preferidos são cloro ou bromo.

Os 1- $\bar{\Gamma}$ (fenotiazin-10-il) alquil $\bar{\Gamma}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanois desta invenção são preparados por tratamento duma 1- $\bar{\Gamma}$ (fenotiazin-10-ilo)alquil $\bar{\Gamma}$ -4-benzoilpiperidina com a fórmula II

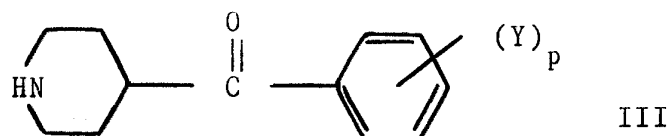


com um agente de redução apropriado. Entre os agentes de redução adequados, podem-se mencionar os boroidretos de metais alcalinos, tais como, por exemplo, boroidreto de lítio, boroidreto de sódio e boroidreto de potássio. O boroidreto de sódio é o preferido. A redução é ordinariamente levada a cabo na presença dum alanol ou duma mistura de alcanóis a uma temperatura desde cerca de 0° até cerca de 50°C, preferivelmente desde cerca de 0° até cerca de 25°C. Alcanóis adequados

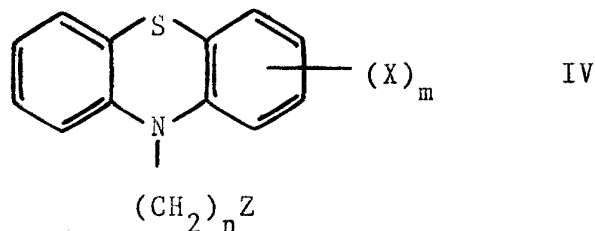
~~\_\_\_\_\_~~

incluem metanol, etanol, 1- e 2-propanol, etc;. As misturas de metanol e etanol são preferidos.

As 1- $\bar{L}$ (Fenotiazin-10-il)alquil $\bar{7}$ -4-benzoilpiperidinas de fórmula II são preparadas de acordo com processos que são bem conhecidos na especialidade e que são descritos, por exemplo, na Patente Norte Americana Nº. 4.021.552 publicada em 3 de Maio de 1977 em nome de Welstead, Jr. et al., incluída aqui por referência. De acordo com uma síntese convencional, 1- $\bar{L}$ (fenotiazin-10-il)alquil $\bar{7}$ -4-benzoilpiperidinas são preparadas por reacção duma 4-benzoilpiperidina com a fórmula III



em que Y e p são como previamente definidas com uma 10-(haloalquil)fenotiazina com a fórmula IV

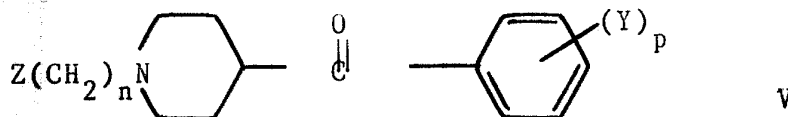


em que X, m e n são como previamente descritos e Z é cloro, bromo ou iodo, preferivelmente cloro. A reacção é conduzida num solvente orgânico inerte adequado na presença dum aceitador ácido, a uma temperatura entre cerca de 70°C e cerca de

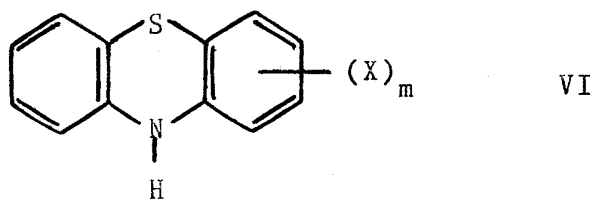
~~\_\_\_\_\_~~

130°C, preferivelmente entre cerca de 70°C e cerca de 90°C. Os solventes adequados para esta reacção incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como, por exemplo, benzeno, xileno, tolueno, etc; bem como solventes apróticos polares tais como, por exemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamid, etc; a dimetilformamida é preferida. Como aceitadores ácidos podem-se mencionar bases inorgânicas incluindo hidróxidos de metais alcalinos, carbonatos e bicarbonatos tais como, por exemplo, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio e bicarbonato de sódio,. O bicarbonato de sódio é preferido. Desejavelmente, a reacção é conduzida sob condições anidras.

Alternativamente, 1-(fenotiazin-10-il)alquil-4-benzoilpiperidinas podem ser preparadas por reacção duma 1-(haloalquil)-4-benzoilpiperidina de fórmula V



em que Y, n e p são como previamente definidas e Z é cloro, bromo ou iodo, com uma fenotiazina de fórmula VI



em que X e n são como previamente descritos, sob as condições

~~SECRET~~

descritas anteriormente para a reacção de uma 10-(haloalquil)-  
-fenotiazina com uma 4-benzoilpiperidina.

Incluídos entre os compostos deste  
invento estão:

1- $\bar{\bar{L}}$ 3-(fenotiazin-10-il)propil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanol;  
 $\alpha$ -(4-clorofenil)-1- $\bar{\bar{L}}$ 3-fenotiazin-10-il)propil-4-piperidino-  
metanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -(4-fluorofenil)-4-  
-piperidinometanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 2-(2-metoxifenotiazin-10-il)etil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidino-  
metanol;

$\alpha$ -(3-clorofenil)-1- $\bar{\bar{L}}$ (2-(2-trifluorometil)fenotiazin-10-il)  
etil $\bar{\bar{J}}$ -4-piperidinometanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 3-(2-metoxifenotiazin-10-il)propil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ - $\bar{\bar{L}}$ 4-(trifluorome-  
tanol;

$\alpha$ -(4-metilfenil)-1- $\bar{\bar{L}}$ 4-(fenotiazin-10-il)butil $\bar{\bar{J}}$ -4-piperidi-  
nometanol;

$\alpha$ -(3-metoxifenil)-1- $\bar{\bar{L}}$ 4-fenotiazin-10-il)butil $\bar{\bar{J}}$ -4-piperidi-  
nometanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 4-(2-metoxifenotiazin-10-il)butil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -(4-metilfenil)-4-  
-piperidinometanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 3-(3-etoxifenotiazin-10-il)propil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -(4-etilfenil)-4-  
-piperidinometanol;

$\alpha$ -fenil-1- $\bar{\bar{L}}$ 3-(2-sulfamoilfenotiazin-10-il)propil $\bar{\bar{J}}$ -4-pipe-  
ridinometanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 2-(2-dimetilsulfamoilfenotiazin-10-il)etil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -fenil-4-  
-piperidinometanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 2-(3-metiltiofenotiazin-10-il)etil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidi-  
nometanol;

1- $\bar{\bar{L}}$ 3-(2-etiltiofenotiazin-10-il)propil $\bar{\bar{J}}$ - $\alpha$ -(4-fluorofenil)-  
-4-piperidinometanol;

$\alpha$ -(2,4-diclorofenil)-1- $\bar{\bar{L}}$ 3-(2-metoxifenotiazin-10-il)-propil $\bar{\bar{J}}$ -  
-4-piperidinometanol; e

$\alpha$ -(2,4-dimetilfenil)-1- $\bar{\bar{L}}$ 3-fluorofenotiazin-10-il)-propil $\bar{\bar{J}}$ -4-  
-piperidinometanol.

Os 1-(fenotiazin-10-il)alquil-  
-fenil-4-piperidinometanois desta invenção são úteis como analgésicos, como resultado da sua capacidade em aliviar a dor em mamíferos.

O processo utilizado para determinar a utilidade analgésico é uma modificação do fenil-p-quinona (ensaio das contorsões provocadas) em ratos, que é um ensaio "standard" que testa a analgia (proc. Soc. Exptl. Bio. Med. 95 729 (1957)). No processo modificado, a fenil-p-benzoquinona (Eastman, 12,5 mg) é dissolvida em 5 ml de 95% de etanol e a solução é diluída com água destilada de forma a obter-se um volume total de 100 ml, A solução é administrada aos ratos subcutaneamente, segundo uma dose de 10 ml por Kg de peso corporal. Como consequência, dá-se o aparecimento dum efeito de "contornocionamento", uma rotação para o interior de um ou mais pés com torção e rotação do tronco, encolhimento da parede abdominal, lordose e encurvamento das costas.

Empregaram-se 28 ratos machos no total (Charles River, CD-1), pesando 18 a 30 gramas, para uma resposta ao longo do tempo. Os animais receberam comida e água ad libitum. Os compostos de ensaio são dissolvidos em água destilada, ou suspensos, em água destilada contendo uma gota de um agente tensio-activo adequado, tal como Tween-80.

O composto de ensaio é administrado subcutaneamente a quatro grupos de cinco animais) 15, 30, 45 e 60 minutos antes da administração da fenil-p-quinona. Quatro grupos de controlo de 2 animais (8 animais) recebem um volume igual de veículo. Após a administração da fenil-p-quinona, os ratos são colocados separadamente em recipientes de vidro de um litro, e após cinco minutos, são observados durante dez minutos. O número de contorções de cada animal é registado. A seguinte fórmula é utilizada para calcular a inibição em percentagem.

$\bar{x}$  Contorções no Grupo de Controlo -  $\bar{x}$  Contorções no Grupo Drogado

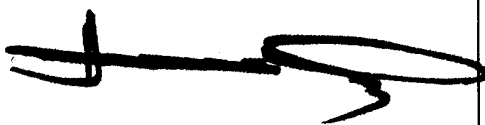
$\bar{x}$  Contorções no Grupo de Controlo X 100

O período de tempo com a maior percentagem de inibição é considerado o tempo máximo. A determinação da gama de dosagem é geralmente reservada para os compostos que inibem o contorcionamento em mais do que 65-70%, à dose escolhida.

A determinação da gama de dosagem é efectuada da mesma forma que a da resposta em função do tempo, excepto que se testaram 10 animais por grupo, durante o período de tempo máximo de actividade do medicamento de ensaio. Empregam-se cinquenta animais, 4 grupos com o medicamento de ensaio e um de controlo com veículo. Os animais são doseados e ensaiados duma maneira aleatória. O valor de  $ED_{50}$ , i.e. a dose calculada à qual se produz uma inibição a 50% do contorcionamento, é determinbnado por meio duma análise de regressão linear computadorizada. A dose subcutânea (S.C.) calculada que produz uma inibição das contorções de aproximadamente 50% ( $ED_{50}$ ) neste ensaio é a seguinte:

<u>Composto</u>	<u>Actividade Analgésica (% de Inibição das Contorções)</u>
$\alpha$ -(4-Fluorofenil)-1- $\bar{\text{L}}$ -3-(2-metiltiofenotiazin-10-il)-propil- $\bar{\text{L}}$ -4-piperidinometanol	43% a 20 mg/Kg
Pentazocina (standard)	50% a 1,3 mg/Kg sc

A produção de analgia é obtida quando os 1- $\bar{\text{L}}$ (fenotiazin-10-il)alquil- $\bar{\text{L}}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanois



deste invento são administrados a um indivíduo com necessidade de tal tratamento sob a forma duma dose eficaz oral, parentérica ou intravenosa entre 0,1 e 50 mg/Kg de peso corporal por dia. Os 1- $\bar{\text{L}}$ (fenotiazin-10-il)alquil $\bar{\text{J}}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanois que alcançaram a produção de analgia eficaz com a dose de 5 mg/Kg de peso corporal por dia são particularmente desejáveis. No entanto, deve-se entender que para qualquer indivíduo em particular, os regímens da dosagem específica devem ser ajustados de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que supervisiona a administração do referido composto. Deve ficar bem claro que as dosagens aqui indicadas são apenas exemplificativas e não devem, de forma nenhuma, limitar o âmbito ou prática da invenção.

Como um resultado da sua capacidade em obter uma resposta antipsicótica em mamíferos, os 1- $\bar{\text{L}}$ (fenotiazin-10-il)alquil $\bar{\text{J}}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanois deste invento têm utilidade como antipsicóticos.

A actividade antipsicótica é determinada através do ensaio de ratos trepadores por métodos semelhantes àqueles descritos por P. Protais, et al., Psychopharmacol, 50, 1 (1976) e B. Costall, Eur. J. Pharmacol., 50, 39 (1978).

Os ratos machos CK-1 de ensaio (23-27 gramas) são alojados em grupo sob condições de laboratório standadr. Os ratos são individualmente colocados em gaiolas de rede metálica (101,6 X 101,6 mm por 254 mm (4"X4"x10")) e são aí deixados durante uma hora para adaptação e exploração do novo ambiente. Então injecta-se apomorfina subcutaneamente a 1,5 mg/Kg, uma dose que provoca o efeito trepador em todos os animais de ensaio durante 30 minutos. Os compostos a serem ensaiados relativamente à actividade antipsicótica são injectados intraperitonealmente (i.p.) 30 minutos antes da

acção da apomorfina, a uma dose seleccionada de 10 mg/Kg.

Para determinação do efeito trepador, tomam-se 3 leituras 10, 20 e 30 minutos após a administração de apomorfina, de acordo com a seguinte escala.

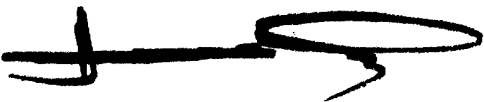
<u>Comportamento Trepador</u>	<u>Pontuação</u>
4 patas no chão (nenhum efeito trepador)	0
2 patas na parede (empinamento)	1
4 patas na parede (efeito trepador completo)	2

Os ratos que apresentam um efeito trepador consistente antes da injeção de apomorfina são excluídos.

Com o efeito trepador provocado pela apomorfina completamente desenvolvido, os animais ficam suspensos contra as paredes da gaiola, de preferência imóveis, durante longos períodos de tempo. Pelo contrário, os efeitos trepadores provocados por mera estimulação motora duram normalmente alguns segundos.

A determinação da gama de dosagem é normalmente reservada para os compostos que inibem o efeito trepador em mais do que cerca de 70%, à dose seleccionada.

As pontuações relativas ao efeito trepador são totalizadas individualmente (pontuação máxima: 6 por rato após a 3 leituras) e a pontuação total para o grupo de controlo (veículo interperitonealmente - apomorfina subcutaneamente) é ajustada para 100%. Os valores de ED<sub>50</sub> i.e., a dose calculada à qual se dá uma inibição de 50% do efeito trepa



pador induzido pela apomorfina, são calculados por análise de regressão linear. A dose intraperitoneal (i.p.) calculada que produz uma inibição de aproximadamente 50% do efeito trepador (ED<sub>50</sub>) em ratos, neste ensaio, é a seguinte:

<u>Composto</u>	<u>Actividade Anti- -psicótica</u>
	(ED <sub>50</sub> mg/Kg, i.p.)
$\alpha$ -(4-Fluorofenil)-1- $\bar{\Gamma}$ 3-(2-metiltiofenotiazin-10-il)propil $\bar{\Gamma}$ -4-piperidinometanol	8,6
Tioridazina (standard(	4,1

Os níveis de dosagem aos quais os 1- $\bar{\Gamma}$ (fenotiazin-10-il)alquil $\bar{\Gamma}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanois deste invento produzem uma resposta anti-psicótica estão sujeitos a variação que depende do composto particular empregue. Geralmente, pode-se obter uma resposta anti-psicótica com doses eficazes variando desde cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/Kg de peso corporal por dia. Deve-se entender, contudo, que para qualquer indivíduo em particular, os regimens de dosagem específica devem ser ajustados de acordo com a necessidade individual e com o julgamento profissional da pessoa que administra ou segue a administração do composto atrás mencionado. Deve-se também entender que as dosagens aqui indicadas são apenas exemplificativas e não devem de qualquer maneira, limitarem o âmbito ou prática da invenção.


As quantidades eficazes da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por qualquer um dos vários métodos, por exemplo, oralmente em cápsulas ou comprimidos, parentericamente na forma de solução ou suspen-

~~\_\_\_\_\_~~

sões esterilizadas, e em alguns casos intravenosamente na forma de soluções esterilizadas. Os 1- $\bar{\Gamma}$  (fenotiazin-10-il) alquil $\bar{\Gamma}$ - $\alpha$ -fenil-4-piperidinometanois desta invenção, embora eficazes eles mesmos podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis com os fins de estabilidade, conveniência, solubilidade aumentada, etc.


Os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de ácidos minerais, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, etc, sais de ácidos carboxílicos monobásicos tais como, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, etc, sais de ácidos carboxílicos dibásicos tais como por exemplo, ácido maleico, ácido fumárico, etc e sais de ácidos carboxílicos tribásicos tais como, por exemplo, ácidos carbosuccínico, ácido cítrico, etc..

a As quantidades eficazes dos compostos desta invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Eles podem ser introduzidos em cápsulas de gelatina ou transformados em comprimidos. Para administração terapêutica oral, os compostos atrás mencionados podem ser incorporados com excipientes e utilizados na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, pastilhas, pastilhas elásticas, etc. Estas preparações devem conter pelo menos 0,5% de composto activo, mas esta percentagem pode variar com a forma particular e pode estar convenientemente entre 4% e cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade de composto activo em tais composições deve ser tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de modo que uma forma unitária de dosagem oral contenha entre 1,0 e 300 miligramas do composto activo.



Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos, etc, podem também conter os seguintes ingredientes: um ligante tal como celulose microcristalina, goma de tragacanto ou gelatina; e um excipiente tal como amido ou lactose; pode-se adicionar um agente desintegrante tal como ácido algínico, Promogel<sup>TM</sup>, amido de milho, etc; um lubrificante tal como estereato de magnésio ou Sterotese; um agente de escorregamento tal como dióxido de silício coloidal; e um agente adocicante tal como sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante tal como essência de hortelã-pimenta, salicilato de metilo, ou um aromatizante de laranja. Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, para além dos materiais do tipo precedente, veículo líquido tal como um óleo gordo. Outras formas unitárias de dosagem podem conter muitos outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos. Deste modo, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, goma-laca, ou outros agentes de revestimento entéricos. Um xarope pode conter, para além dos compostos activos, sacarose como agente adocicante e determinados preservativos, tintas e corantes e aromatizantes. Os materiais utilizados para preparar estas composições devem ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para administração terapêutica parentérica, os compostos activos desta invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% do composto activo, mas podem variar entre 0,5 e cerca de 50% do respectivo peso. A quantidade de compostos activos nestas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção são preparadas de modo que a unidade de dosagem parentérica contenha entre 0,5 e 100 miligramas de composto activo.



As soluções ou suspensões podem também incluir os seguintes componentes: um diluente esterilizado tal como água para injeção, uma solução salina, óleos finos, polietilenoglicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como benzilálcool ou metil parabéns; agentes antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes de "chelacão" (chelating agents) tais como ácido etilenodiaminotetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste da toxicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser fechada em ampôlas, seringas descartáveis ou em frascos de doses múltiplas feitos de vidro ou de plástico. O seguinte Exemplo é apenas ilustrativo e não deve ser entendido como limitativo da invenção.

#### EXEMPLO

Fumarato de  $\alpha$ -(4-fluorofenil)-1- $\bar{3}$ -(2-metiltiofenotiazin-10-il)propil- $\bar{7}$ -4-piperidinometanol

---

A uma mistura agitada e arrefecida (5°C) de 3,1 g de 1- $\bar{3}$ -(2-metiltiofenotiazin-10-il)propil-4-(4-fluorobenzoil)piperidina em 50 ml de etanol e 25 ml de metanol adicionou-se 1,0 g de boroidreto de sódio. A mistura de reacção foi agitada a 5°C durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura foi então evaporada para se obter um semi-sólido que foi suspenso em 100 ml de água, agitado durante 10 minutos e extraído com acetato de etilo (2X). A camada orgânica foi lavada com água, foi seco sobre sulfato de sódio anidro, foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alta pressão sobre uma coluna de sílica gel, eluindo-se com 10% de metanol/diclorometano. A concentração das fracções apropriadas produziu aproximadamente 2,6g de  $\alpha$ -fluorofenil-1- $\bar{3}$ -(2-metiltiofenotiazin-10-il)propil- $\bar{7}$ -4-piperidinometanol, pf. -60°C. A base livre foi dissolvida em 50 ml de eta-

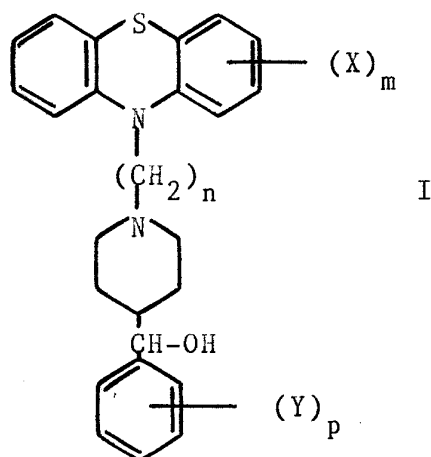
nol quente e foi tratada com 25 ml de uma solução etanólica quente de 0,6g de ácido fumárico. Após agitação durante cinco minutos, a solução foi diluída com 400 ml de éter dietílico para precipitar o sal fumarato correspondente. O sal foi recolhido e seco para produzir 2,3g (60%) de fumarato de  $\alpha$ -fluorofenil-1-[3-(2-metiltiofenotiazin-10-il)propil]-4-piperidinometanol, p.f. 175-176°C.

Calculado para $C_{28}H_{31}FN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ :	62,93% C	5,78% H	4,59% N
Encontrado	62,78% C	5,84% H	4,51% N

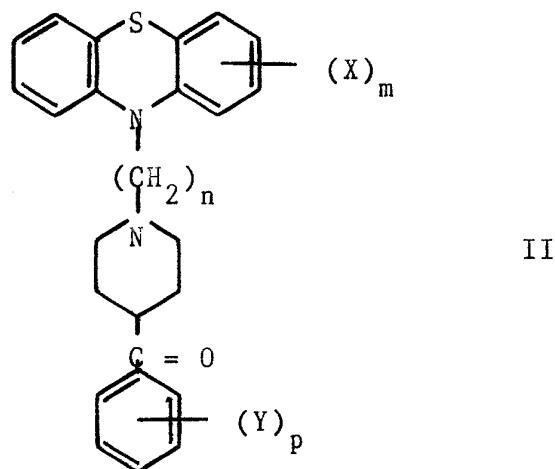
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -


Processo para a preparação de um composto com a fórmula I



na qual X é halogênio, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, sulfamoilo ou dimetilsulfamoilo; Y é halogênio, trifluorometilo, alquilo inferior ou alcoxi inferior; m é um inteiro com um valor de 0 ou 1; n é um inteiro com um valor de 2 a 4 inclusivê; e p é um inteiro com um valor de 0 a 2 inclusivê, caracterizado por compreender o tratamento de um composto com a fórmula II



na qual X, Y, m, n e p são como definidos anteriormente, com um agente redutor na presença de pelo menos um alcanol.



- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente redutor ser um borohidreto de metal alcalino.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente redutor ser borohidreto de sódio.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o alcanol ser metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ou uma sua mistura.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por o alcanol ser uma mistura de metanol e etanol.

- 6ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 - 5 caracterizado por n ser 3 e p ser 1.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por m ser 1 e X ser alcoxi ou alquiltio.

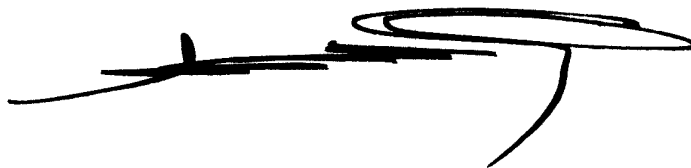
- 8ª -

Processo para a preparação de um medicamento possuindo actividade analgésica e/ou antipsicótica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula, quando obtido de acordo com as reivindicações anteriores.

- 17 -

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América em 1 de Junho de 1987, sob o nº de série 056,199.

Lisboa, 31 de Maio de 1988  
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

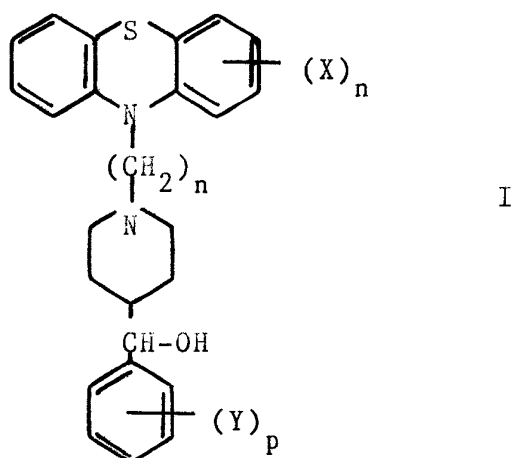


ENG. J. DE ARANTES E SILVA  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
Rua de Patrocinio  
1300 LISBOA

RESUMO

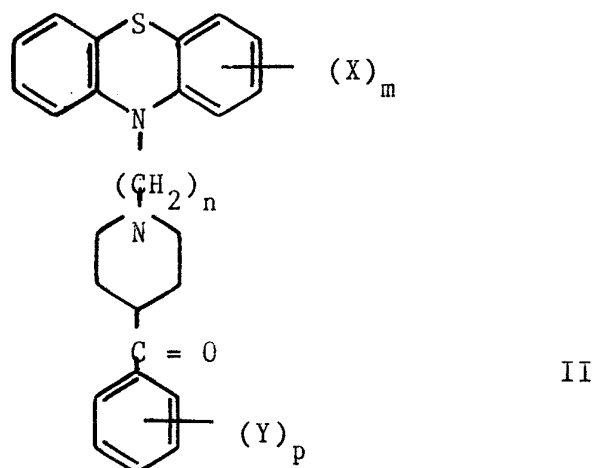
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1- $\overline{\text{[ (FENOTIAZIN-10-IL) - ALQUIL ]}$ - $\alpha$ -FENIL-4-PIPERIDINOMETANÓIS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula I



na qual X é halogênio, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, sulfamoilo ou dimetilsulfamoilo; Y é halogênio, trifluorometilo, alquilo inferior ou alcoxi inferior; m é um inteiro com um valor de 0 ou 1; n é um inteiro com um valor de 2 a 4 inclusivê; e p é um inteiro com um valor de 0 a 2 inclusivê,

que compreende o tratamento de um composto com a fórmula II





na qual  $X$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$  e  $p$  são como definidos anteriormente, com um agente redutor na presença de pelo menos um álcool.