

325623

16



325623

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES

RESIDENCIA: 1500 Spring Garden Street, City of

Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE 10-AMINOPROPIONIL-FENOTIAZINAS"

Prioridad: Patente n.º del



325623

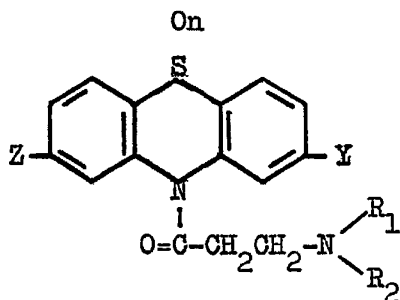
1

La presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de 10-aminopropionil-fenotiazinas que tienen útiles actividades anti-inflamatorias.

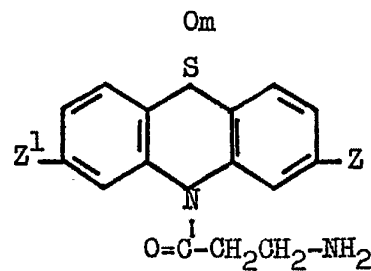
5

Los compuestos preparados por el procedimiento de la presente invención están representados por las siguientes fórmulas estructurales generales:

10

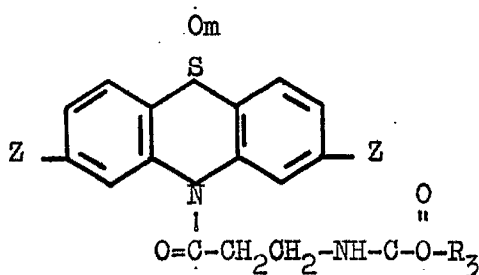


FORMULA I



FORMULA II

15



FORMULA III

en donde:

20

m representa un número entero positivo de 0 a 2 in clusive;

n representa un número entero positivo de 1 a 2, - preferiblemente 1;

25

Y representa halógeno, por ejemplo cloro, bromo ó fluor;

Z y Z¹ representan hidrógeno o halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o fluor;

R₁ representa hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo;

30

R₂ representa metilo; y



1

R₃ representa bencilo o alquilo inferior, tal como metilo, etilo ó butilo.

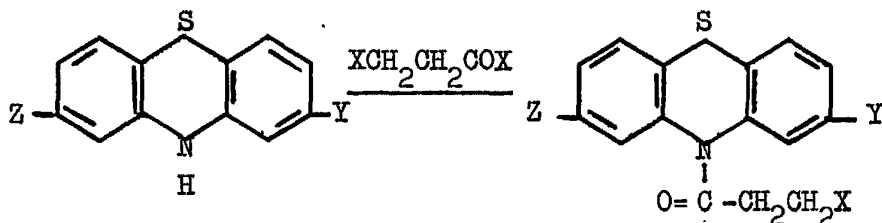
Un compuesto preferido es el 5-óxido de 10-dimetilaminopropionil-2-clorofenotiazina.

5

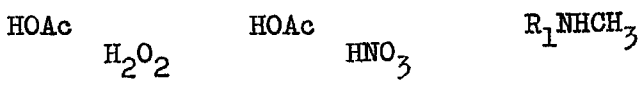
El procedimiento de esta invención emplea como materiales de partida fenotiazinas 10-insustituídas. En un aspecto del procedimiento, el material de partida se acila con un halogenuro de beta-halogenopropionilo para dar la correspondiente 10-(beta-halogenopropionil)-fenotiazina que se hace reaccionar ulteriormente para dar compuestos de la fórmula I anterior. Los siguientes esquemas ilustran estas reacciones, en donde Y y Z son según se definió anteriormente, R₁ es hidrógeno ó metilo, R₂ es metilo y X es halógeno tal como cloro ó bromo:

10

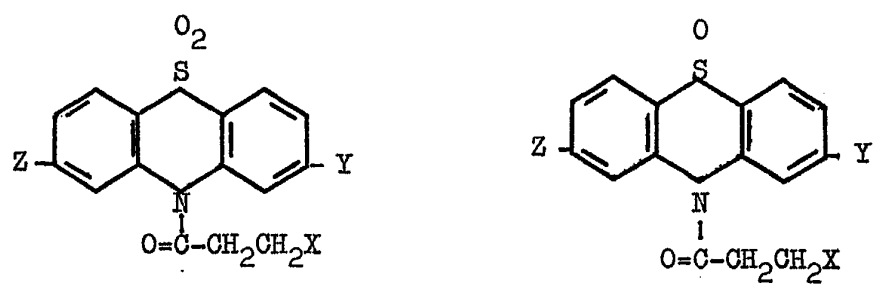
15



20



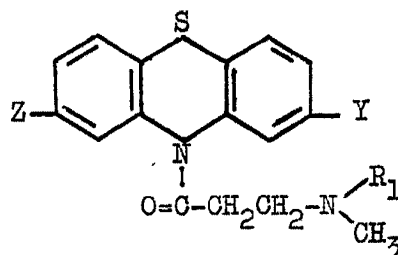
25



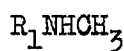
30



1

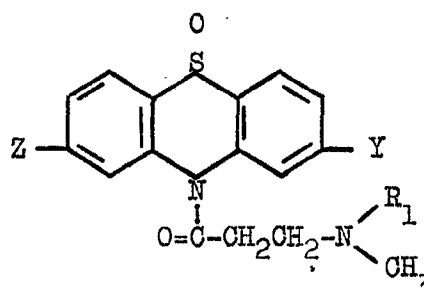
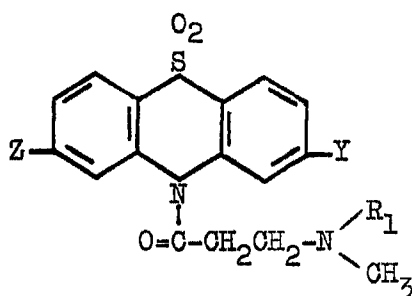


5



Acido
m-cloroperbenzoico

10



15

20

25

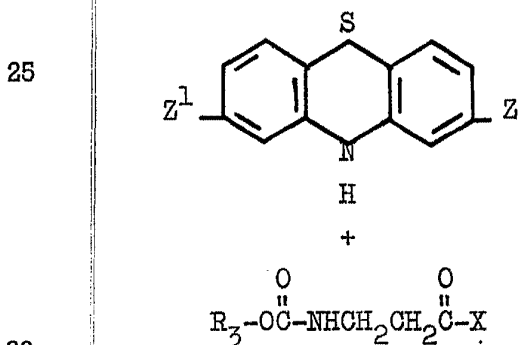
30

De tal modo, según se muestra anteriormente, la fenotiazina 10-insustituída se acila con un halogenuro de beta-halogenopropionilo, por ejemplo, cloruro de beta-cloropropionilo o bromuro de beta-bromopropionilo, para dar la correspondiente 10-(beta-halogenopropionil)-fenotiazina. Esta última o se oxida con una mezcla de ácido acético y ácido nítrico para dar el correspondiente 5-óxido, seguido por reacción con metilamina o dimetilamina para dar los productos, o se oxida en solución en ácido acético glacial con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, para dar el correspondiente 5-dióxido, seguido por reacción con metilamina o dimetilamina para dar los productos del 5-dióxido. Alternativamente, la 10-(beta-halogenopropionil)-fenotiazina primeramente se hace reaccionar con la amina apropiada y la 10-aminoacilfenotiazina resultante se oxida para dar los productos de 5-óxido. Este último procedimiento involucra una novedosa oxidación de una fenotiazina ami



1 no-sustituida, para dar el 5-óxido sin la formación lateral
 de un N-óxido. En esta oxidación novedosa, la 10-amino-acil
 fenotiazina, en la forma de una sal ácida de adición, por -
 ejemplo, un halogenohidrato, preferiblemente el clorhidrato
 5 en un solvente orgánico no reactivo adecuado tal como cloro
 formo, se hace reaccionar con una cantidad aproximadamente
 equimolar de ácido m-cloroperbenzoico a una temperatura in-
 ferior a 10°C, con calentamiento gradual a la temperatura -
 ambiente durante un tiempo total de reacción de media hora
 10 a 8 horas. La adición de un solvente precipitador tal como
 éter, da la sal ácida de adición del 5-óxido de 10-amino-
 acilfenotiazina.

En otro aspecto del procedimiento, el material de
 partida de fenotiazina 10-insustituida se acila con un halo
 15 genuro de N-carbobenzoxi- O carboalcoxi-beta-aminopropioni-
 lo para dar la correspondiente 10-(N-carbobenzoxi- o carbo
 alcoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina, que se hace reac--
 cionar adicionalmente para dar compuestos de las fórmulas
 II y III anteriores. El siguiente esquema ilustra estas re-
 20 acciones, en donde Z y Z¹ son según se definió anteriormente
 X es halógeno, tal como cloro o bromo, y R₃ es bencilo o al
 quilo inferior:

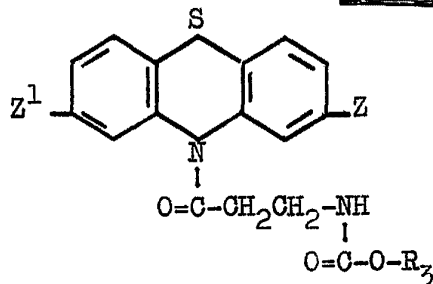


325623⁻⁶

16



1



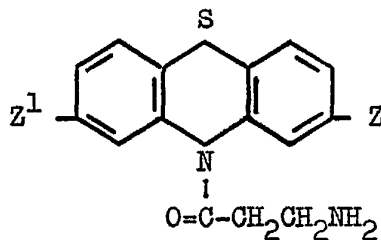
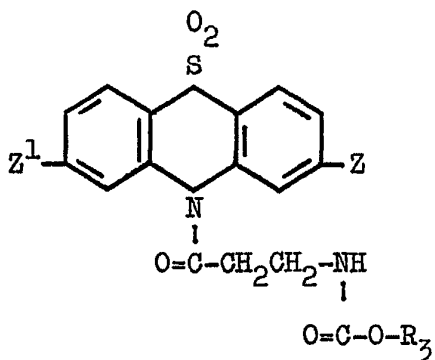
5

H₂O₂

HOAc

H₂, Pd-C o
CF₃COOH

10

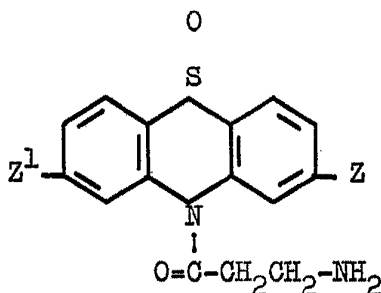
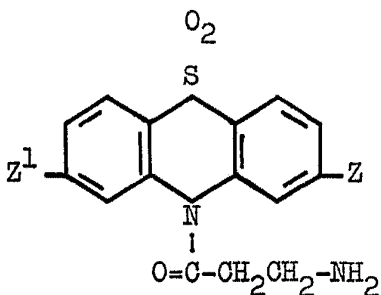


15

H₂, Pd-C o CF₃COOH

ácido
m-cloroperbenzóico

20



25

30

De tal modo, según se mostró anteriormente, la fenotiazina se acila con un halogenuro de N-carbobenzoxi- o carboalcoxi-beta-aminopropionilo, preferiblemente el cloruro (preparado a partir del correspondiente ácido propiónico mediante reac



1 ción con pentacloruro de fósforo), en un solvente de hidro
carburo orgánico no reactivo tal como el benceno o el to--
luego, a la temperatura de reflujo, durante 8 a 24 horas, -
para dar la 10-(N-protégida-aminopropionil)no oxidada-feno
5 tiazina de la fórmula III. Esta última opcionalmente se oxi
da con peróxido de hidrógeno para dar el producto de 5-dió
xido o, en la forma de una sal ácida de adición, se oxida
con ácido m-cloroperbenzónico según se describió anteriormen
te, para dar el producto de 5-óxido. Opcionalmente, el gru-
10 po N-protector de este producto oxidado se elimina ya sea
por hidrogenólisis en un solvente alcanólico inferior, pre-
feriblemente con paladio sobre carbón, o por hidrólisis con
ácido trifluoracético para dar los productos oxidados de la
fenotiazina de la fórmula II. Alternativamente, la anterior
15 10-(N-protégida-aminopropionil) no oxidada-fenotiazina se -
trata opcionalmente según se describió anteriormente, para
eliminar el grupo N-protector a fin de dar los productos -
no oxidados de la fenotiazina de la fórmula -II, seguidos
por oxidación opcional, en la forma de una sal ácida de adi
20 ción, con ácido m-cloroperbenzoico según se describió ante-
riormente, para dar los productos de 5-oxido de la fórmula
II.

Los compuestos preparados mediante el procedimien-
to anteriormente descrito, pueden hacerse reaccionar ulte-
25 riormente con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos me-
diante métodos conocidos en el arte, para formar las sales
correspondientes. Son ilustrativas de tales sales las de -
los ácidos maléico, hexámico, fumárico, pamóico, succínico,
tartárico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y otros se-
30 mejantes.

325623

16 ABR



1

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento anteriormente descrito de esta invención, pero no deben considerarse como una limitación de la misma.

EJEMPLO 1

5

Una mezcla de 46,6 g. de 2-clorfenotiazina, 26,7 g. de cloruro de beta-cloropropionilo y 250 ml. de benceno seco se lleva a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evapora para dar 10-(beta-cloropropionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 113-115°C.

10

La fenotiazina 10-sustituida preparada anterior (10,35 g.) se disuelve en 100 ml. de benceno seco y se agregan 5,75 g. de dimetilamina en benceno seco. La mezcla se calienta en una botella de presión sobre un baño de vapor durante 15 horas, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se recibe en etanol, se acidifica con ácido clorhídrico isopropanólico y se añade éter para precipitar el clorhidrato de 10-(beta-dimetilaminopropionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 172-174°C.

15

20

A una solución de 3,85 g. de clorhidrato de 10-(beta-dimetilaminopropionil)-2-clorofenotiazina en 125 ml de cloroformo, se le agregan lentamente 2,03 g. de ácido m-cloroperbenzoico al 85%, manteniendo la temperatura inferior a 10°C. La mezcla de reacción se deja llegar a la temperatura ambiente y se agrega éter para precipitar el clorhidrato del 5-óxido de 10-(beta-dimetilaminopropionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 199-200°C.

25

30

Similarmente, empleando 55,6 g. de 2-bromofenotiazina en la secuencia de reacción anterior, se obtiene el producto clorhidrato de 5-óxido de 10-(beta-dimetilaminopropionil)-2-bromofenotiazina.



EJEMPLO 2

1 A una solución de 47,6 g. de 10-(beta-cloropropio
nil)-2-clorofenotiazina (preparada tal como en el ejemplo
1) en 1,050 ml de ácido acético glacial, se le agregan 35
5 ml. de peróxido de hidrógeno al 30%, y la solución resultan
te se calienta a 60°C durante 15 minutos. Se agregan 21 ml
adicionales de peróxido de hidrógeno al 30% y la solución
se calienta durante 2 horas a 60-70°C. La mezcla de reac--
ción enfriada se filtra y el filtrado se diluye con agua -
10 para dar un rendimiento total del producto, 5-dióxido de -
10-(beta-cloropropionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 177-179°C.

La fenotiazina anteriormente preparada (7,12 g.)
se disuelve en 100 ml de dimetilformamida y se agregan --
0,744 g. de metilamina en 11 ml de dimetilformamida con en
15 friamiento. La solución resultante se enfría durante 12 a
15 horas y a continuación se evapora a sequedad. El residuo
se recibe en etanol y se diluye con éter para producir clor
hidrato de 5-dióxido de 10-(beta-metilaminopropionil)-2-
clorofenotiazina, p.f. 211,5°C con descomposición.

EJEMPLO 3

20 Una solución de 1,35 g de dimetilamina en 14 ml
de dimetilformamida se añaden con enfriamiento a una solu-
ción de 9,0 g. de 5-dioxido de 10-(beta-cloropropionil)-2-
clorofenotiazina (preparado según el ejemplo 2). Después -
25 de enfriar durante 2 días, la mezcla de reacción se evapo-
ra a sequedad al vacío y el residuo se recibe en 200 ml de
etanol. La dilución con éter produce clorhidrato de 5-dió-
xido de 10-(beta-dimetilaminopropionil)-2-clorofenotiazina,
p.f. 206,5-208°C.

EJEMPLO 4

1
5
10
15
20
25
30



1 Una solución de 58,0 g. de 10-(beta-cloropropionil)
-2-clorofenotiazina (preparada según el ejemplo 1) en 1,140
ml de ácido acético, se enfría en un baño de hielo y se agre-
gan 76 ml de ácido nítrico concentrado con agitación y gota
5 a gota. Después de 20 minutos, se agregan 19 ml adicionales
de ácido nítrico y la mezcla se deja reposar en el baño de
hielo durante 30 minutos. La mezcla de reacción a continua-
ción se vierte sobre hielo para dar el 5-óxido de 10-(beta-
cloropropionil)-2-clorofenotiazina sólido, p.f. 114-116°C.

10 A una solución de 13,6 g. del 5-óxido anteriormen-
te preparado en 100 ml de dimetilformamida, se le agregan -
1,86 g. de metilamina en 25 ml de dimetilformamida con en-
friamiento. Después de enfriar durante 12 a 15 horas, la mez-
cla de reacción se filtra y el filtrado se evapora a seque-
15 dad para dar clorhidrato de 5-óxido de 10-(beta-metilamino-
propionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 205,5-206,5°C.

Similarmente, la reacción del 5-óxido de 10-(beta-
cloropropionil)-2-clorofenotiazina anterior, con dimetilami-
na en dimetilformamida, produce clorhidrato de 5-óxido de -
20 10-(beta-dimetilaminopropionil)-2-clorofenotiazina, idénti-
co con el producto del ejemplo 1 anterior.

EJEMPLO 5

Se suspenden 18,6 g de pentacloruro de fósforo fi-
namente pulverizado, en 150 ml de éter seco, se enfrían a
25 0°C, y se agregan 20,0 g de ácido N-carbobenzoxi-beta-amino
propiónico pulverizado y seco. La mezcla se agita en frío
durante 1 hora, se filtra y el filtrado se destila, prime-
ro a una temperatura inferior a 10°C y después gradualmente
a 45°C, utilizando porciones de tolueno seco para eliminar
30 el cloruro de hidrógeno y el oxiclорuro de fósforo presen-

325623 16 A



1 tes. El residuo obtenido es cloruro de N-carbobenzoxi-beta-aminopropionilo. Similarmente, se prepara cloruro de N-carbometoxi ó N-carboetoxi-beta-aminopropionilo, que asimismo se utiliza como sigue para dar los productos correspondientes.

5 Una mezcla de 72,5 g del cloruro anteriormente preparado, 68 g de 2-clorofenotiazina y 600 ml de benceno seco se lleva a reflujo durante 12 a 15 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de benceno y la solución se vierte sobre una columna que contiene aproximadamente 1,500 g de Florisil. La columna primero se leviga con 70% de benceno: 30% de hexano y a continuación con 80% de éter: 20% de benceno. El último levigado se evapora y el residuo se tritura para producir 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 106-107°C. Este último compuesto puede oxidarse con ácido m-cloroperbenzoico según se describió en el ejemplo 1, para dar el correspondiente 5-óxido.

15 A una solución de 8,11 g de la fenotiazina no oxidada anteriormente preparada, en 100 ml de etanol, se le agregan 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y a continuación 2 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla se hidrogena con sacudimiento sobre un aparato de Parr durante dos y media horas. El catalizador a continuación se elimina por filtración y el filtrado se diluye en éter para dar clorhidrato de 70-(beta-aminopropionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 261°C.

25 Similarmente, empleando 67,5 g de 2-fluorofenotiazina en la secuencia de reacción anterior, se obtiene el producto clorhidrato de 10-(beta-aminopropionil)-2-fluoro-



325623

1 fenotiazina.

EJEMPLO 6

5 A una solución de 3,41 g de clorhidrato de 10-(beta-aminopropionil)-2-clorofenotiazina (preparado según el ejemplo 5) en 100 ml. de cloroformo, se le agregan lentamente - 2,03 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85% a una temperatura inferior a 10°C. La mezcla de reacción se deja llegar a la temperatura ambiente y se agrega éter para precipitar el -
10 clorhidrato del 5-óxido de 10-(beta-aminopropionil)-2-cloro fenotiazina.

EJEMPLO 7

15 A una solución de 64,5 g de 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-2-clorofenotiazina (preparada según el ejemplo 5) en 100 ml. de ácido acético glacial, se le agregan 35 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y la solución re-
20 sultante se calienta a 60°C durante 15 minutos. Se agregan 21 ml más de peróxido de hidrógeno al 30% y la solución se calienta durante 2 horas a 60-70°C. La mezcla de reacción enfriada se filtra y el filtrado se diluye con agua para - dar el producto, 5-dióxido de 10-(N-carbobenzoxi-beta-amino-
propionil)-2-clorofenotiazina, p.f. 133-136°C, después de -
recristalizar en etanol.

25 Una mezcla de 9,4 g. de la fenotiazina anteriormente preparada en 125 ml de etanol, 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 2 g de paladio sobre carbón al 10%, se hidrogena con sacudimiento sobre un aparato de Parr durante 3 horas. El catalizador se elimina por filtración y el fil-
trado se diluye con éter para dar clorhidrato de 5-dióxido de 10-(beta-aminopropionil)-2-clorofenotiazina.

30 Similarmente, se hacen reaccionar 10-(N-carbome-

325623



1 toxi- ó N-carboetoxi-beta-aminopropionil)-2-clorofenotiazina (preparada tal como en el ejemplo 5) según se describió anteriormente, para dar los productos correspondientes.

EJEMPLO 8

5 A una suspensión de 214 g de fenotiazina en 1,2 litros de benceno seco se le agregan 1.072 moles de cloruro de beta-carbobenzoxi -aminopropionilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría sobre un baño de hielo y la solución se decanta. Se --
10 agrega carbón vegetal y la suspensión se lleva a reflujo durante 15 minutos, se filtra en caliente y el filtrado se --
evapora. El residuo se disuelve en 750 ml de alcohol isopropílico hirviente, se deja enfriar a la temperatura ambiente y después a 0°C. El material cristalino se purifica mediante
15 recristalización adicional, para dar 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina, pf. 113-114,5°C.

Similarmente, se hacen reaccionar 287 g. de 2,7-diclorofenotiazina, según se describió anteriormente, para dar 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-2,7-diclorofenotiazina, que puede hacerse reaccionar ulteriormente según
20 se describe en los ejemplos siguientes, para dar los productos correspondientes.

EJEMPLO 9

25 Una solución de 60,75 g de 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina (preparada tal como en el ejemplo 8) en 180 ml. de ácido trifluoroacético, se lleva a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida, utilizando un baño de agua aproximadamente a 65°C. El residuo se disuelve en 750 ml de metanol y se agrega una solución saturada de cloruro de hidró-

30



325623

1 geno en éter para dar clorhidrato de 10-(beta-aminopropionil)-fenotiazina, p.f. 249°C (con descomposición).

EJEMPLO 10

5 A una solución de 141,75 g de 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina (preparada tal como en el ejemplo 8) en 1,9 litros de ácido acético glacial, se le agregan 95,2 ml de una solución de peróxido de hidrógeno - al 30% y la mezcla se calienta a 60-64°C. durante 15 minutos. Se agregan 57,4 ml más de solución de peróxido de hidrógeno y se continua el calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en agua y el sólido así obtenido se recristaliza en alcohol isopropílico para dar 5-dióxido de 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina, p.f. 135-136°C.

15

EJEMPLO 11

Una mezcla de 47,0 g de 5-dióxido de 10-(N-carbobenzoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina (preparada tal como en el ejemplo 10) y 125 ml de ácido trifluoroacético, se lleva a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y el residuo se disuelve en metanol que ha sido saturado con cloruro de hidrógeno - para dar el producto, clorhidrato de 5-dióxido de 10-(beta-aminopropionil)-fenotiazina, p.f. 183,5°C (con descomposición).

25

EJEMPLO 12

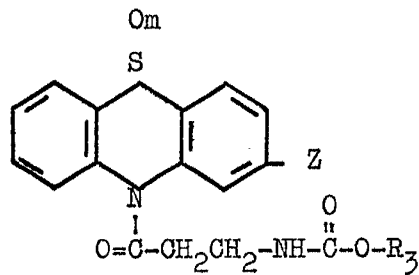
Se preparan los siguientes compuestos de la fórmula III por métodos descritos anteriormente.

30



325623

1
5
10
15
20
25
30

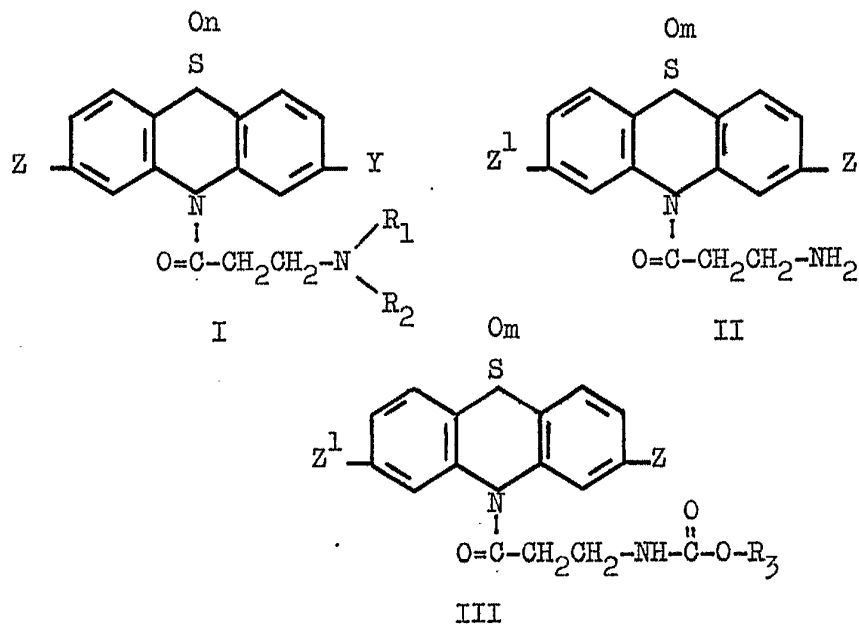


<u>m</u>	<u>Z</u>	<u>R₃</u>	<u>p.f. °C</u>
0	Cl	Bencilo	106-107
2	Cl	Bencilo	133-136
0	Cl	Metilo	125-127
2	Cl	Metilo	155-157
0	Cl	Etilo	119-121
2	Cl	Etilo	188-190
0	H	Bencilo	113,5-115

En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 10-amino propionil-fenotiazinas, compuestos que tienen las siguientes fórmulas:



325623

16



1 en las cuales:

m es un numero entero positivo de 0 a 2;

n es un número entero positivo de 1 a 2;

Y es halógeno;

5 Z y Z¹ son hidrógeno o metilo;

R₁ es hidrógeno o metilo;

R₂ es metilo; y

R₃ es bencilo o alquilo inferior,

10 caracterizado porque comprende acilar una fenotiazina 10-insustituida apropiada, ya sea con,

15 (a) un halogenuro de beta halogenopropionilo para dar una correspondiente 10-(beta-halogenopropionil)-fenotiazina que se oxida con una mezcla de ácido acético-acido nítrico para dar el 5-óxido, seguido por reacción con metilamina o dimetilamina para dar los productos de 5-óxido de la fórmula I, o se oxida en ácido acético glacial con peróxido de hidrógeno para dar el 5-dióxido, seguido por reacción con una amina para dar los productos de 5-dióxido de la fórmula I, o alternativamente primero se hace reaccionar la 20 10-(beta-halogenopropionil)-fenotiazina con la amina apropiada, convirtiendo la 10-(beta-aminopropionil)-fenotiazina correspondiente, a una sal ácida de adición, seguido por la oxidación con ácido m-cloroperbenzoico para dar los productos de 5-óxido de la fórmula I, o

25 (b) se acila con un halogenuro de N-carbobenzoxi-beta-aminopropionilo para dar una 10-(N-carbobenzoxi- o carbocalcoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina correspondiente, que opcionalmente se oxida con peróxido de hidrógeno para dar los productos de 5-dióxido de la formula III o se oxida en la forma de una sal ácida de adición con ácido m-clo 30

325623

16



1 roperbenzóico para dar los productos de 5-óxido de la fórmu
la III, y además opcionalmente se eliminan los grupos N-pro
tectores para dar los productos oxidados de la fórmula II -
u opcionalmente se elimina el grupo N-protector de la 10-(N-
5 carbobenzoxi o carboalcoxi-beta-aminopropionil)-fenotiazina
no oxidada, para dar los productos no oxidados de la fórmu-
la II, y opcionalmente se oxidan estos últimos, en la forma
de una sal ácida de adición, con ácido m-cloroperbenzóico,
para dar los productos de 5-óxido de la formula II.

10 2. Procedimiento de conformidad con la reivindica
ción 1, caracterizado además porque los productos de 5-óxi-
do se obtienen mediante oxidación de una sal ácida de adi-
ción de 10-(beta-aminopropionil)-fenotiazina, con una canti-
dad aproximadamente equimolar de ácido m-cloroperbenzoico.

15 3. Procedimiento de conformidad con la reivindica
ción 1, caracterizado además porque los grupos N-protectores
se eliminan por hidrólisis con ácido trifluoroacético.

20 4. Procedimiento de conformidad con la reivindica
ción 1, caracterizado además porque los productos de las -
fórmulas I, II y III, se hacen reaccionar ulteriormente con
un ácido orgánico o inorgánico no tóxico, para formar las -
sales correspondientes.

25 5. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10-AMINOPROPIONIL-FE
NOTIAZINAS".

325623

16



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 16 de abril de 1.966

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

Fdo. Juan Pedraza

15

20

25

30