

P:- 42.688

Fw 5868



371746

Memoria descriptiva

| | |
|------------------------|-------------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I. P. C. | |
| CLASE <u>C 07</u> | <u>A 61</u> |
| SUBCLASE <u>d</u> | <u>k</u> |

para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de **FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
vormals Meister Lucius & Brüning

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

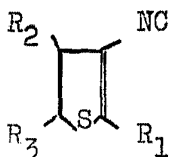
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TIOPEN-3-ISO-
NITRILOS" (Clase internacional C07d)

5.9.1969

30 SEP 1969



Objeto del invento son tiofen-3-isonitrilos
de la fórmula general:

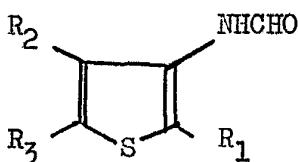


I

5 en que R₁ significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 6 átomos
de carbono, carboalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el
radical alcoxi, ciano o fenilo; R₂ significa hidrógeno,
alcoholo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, carboalco-
xi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi,
10 ciano o fenilo; R₃ significa hidrógeno, alcoholo con 1
a 6 átomos de carbono, carboalcoxi con 1 a 4 átomos de
carbono en el radical alcoxi, fenilo; y R₂ y R₃ pueden
significar conjuntamente un radical alcoholeno con 3 a
4 miembros de anillo.

Objeto del invento son además procedimientos
para la preparación de los nuevos compuestos.

15 a) Se hace posible la preparación si, de mane-
ra por sí conocida, desde 3-formilaminotiofenos (N-tie-
nilformamidas) de la fórmula general



II

20 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados entes indi-
cados, se separa agua, o desde las correspondientes tio-
formamidas se separa sulfuro de hidrógeno.

En calidad de agentes separadores de agua
o de sulfuro de hidrógeno, se pueden utilizar cloruro

25.9.1969

- 2 -

371746

30 SEP 1968



de benceno-sulfonilo o de tolueno-sulfonilo en presen-
cia de bases anhidras, tales como, por ejemplo, piri-
dina o quinoleína. La separación de agua puede tener lu-
gar también mediante halogenuros de fósforo, oxihalogenu-
ros de fósforo, pentóxido de fósforo, cloruro o bromuro
5 de cianógeno, cloruro cianúrico y, en general, agentes
de acilación. Bases apropiadas son, por ejemplo, piridina,
ter-butilato de potasio o carbonato de potasio. Tam-
bién con fosgeno en presencia de aminas terciarias,
10 tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina,
N,N-dimetilciclohexilamina, N,N-dietilamina, piridina
o quinoleína, se puede llevar a cabo la reacción. Las
reacciones pueden efectuarse en fase homogénea o he-
terogénea. En calidad de disolvente para la prepara-
15 ción en fase homogénea, se consideran disolventes
orgánicos inertes, tales como hidrocarburos, hidrocar-
buros halogenados, éteres, ésteres y aminas terciarias.
Como ejemplos se pueden indicar: éter de petróleo,
benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidro-
20 furano, acetato de etilo, monoclorobencenos o dicloro-
bencenos, trietilamina y piridina. Caso de que no se
disuelva la N-tienilformamidina, se puede trabajar
también en fase heterogénea, incorporándose el agente
separador de agua en la suspensión intensamente agitada
25 de la N-tienilformamida y de la base con uno de los di-
solventes antes citados, o introduciéndose en forma ga-
seosa. En las reacciones se trabaja generalmente dentro
de un margen de temperaturas entre -20 y +40°C. Para el
tratamiento ulterior se introduce amoníaco o se añade agua,
30 se separa el disolvente orgánico del cloruro de amonio pre



cipitado o de la solución de clorhidrato de amina, después de separar por destilación el disolvente, se purifica el isonitrilo bruto por recristalización, destilación o cromatografía.

5

Las N-tienilformamidas utilizadas en calidad de productos de partida pueden ser preparadas por calentamiento durante 2 a 15 horas (a 75-100°C) de los correspondientes aminotiofenos con una cantidad 2 a 10 veces mayor de ácido fórmico al 85-100%, o por formilación de los aminotiofenos con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido de ácido acético a la temperatura ambiente. Se pueden obtener los aminotiofenos, de manera de por sí conocida, según el procedimientos de las patentes de Alemania Federal números 1.055.007, 1.088.507 y 1.083.830, o de acuerdo con el método de Cheney y Piening (J. Am. chem. Soc. 67, 729, 731 (1945)).

10

15

20

b) los tiofen-3-isonitrilos de la fórmula I pueden ser preparados también por reacción de tienil-3-aminas con cloroformo y bases fuertes de manera conocida para casos análogos. En calidad de bases se pueden utilizar, por ejemplo, lejía de potasa etanólica, hidróxido alcalino sólido o ter-butolato de potasio.

25

c) Además, se pueden obtener tienil-3-isonitrilos por reducción de correspondientes tienil-3-isocianatos con ayuda de fosfito de trietilo.

30

d) o por desulfuración de tienil-3-isotiocianatos con fosfinas terciarias.

e) Finalmente, también es apropiada la deshalogenación de dihalogenuros de tienil-3-isonitrilos con ayuda de fosfinas terciarias, para la preparación de tienil

25.9.1969

371746

: 30 SEP



3-isonitrilos. En calidad de fosfinas terciarias para las reacciones antes citadas, se pueden utilizar, por ejemplo, trietil-, tributil-, trifenil-, triclorofenil-, dietilbutil- o dietilfenil-fosfina.

5 A causa de sus sobresalientes propiedades antimicóticas y antibacterianas así como a causa de su pequeña toxicidad, los productos del procedimiento pueden encontrar utilización tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria para combatir
10 infecciones bacterianas y fungosas locales. Por ejemplo, las dermatomicosis causadas por hongos cutáneos y por "blastomyces" tales como las especies Trichophyton, Microsporum y Epidermofitos así como Candida albicans, y además infecciones fungosas de las mucosas, e infec-
15 ciones mixtas a causa de los hongos citados y de bacterias sobre la piel y las mucosas, pueden ser tratadas con éxito con las sustancias de acuerdo con el invento. En calidad de formas de aplicación se consideran soluciones en alcoholes inferiores (también en forma de pulverizaciones de aerosol), ungüentos, cremas y polvos, que
20 son aplicados localmente. Excipientes apropiados para ungüentos y cremas son, por ejemplo, los usuales en los tratamiento galénicos, tales como por ejemplo mezclas de poliglicoles con vaselina; los polvos contienen
25 preferiblemente talco en calidad de vehículo o excipiente.

Para ungüentos de la piel se utilizan, según el grado de la infección, concentraciones de sustancia activa desde 0,25 a 1%; para ungüentos de mucosas, las
30 concentraciones de sustancia activa se encuentran entre

aproximadamente 0,25 y 0,5%.



Ejemplo 1. a) 3-isocian-2-carbometoxi-4-metil-
tiofeno.

5 9,9 g (0,1 moles) de fosgeno son introducidos
bajo agitación a 0°C, en una solución de 19,9 g (0,1 mo-
les) de 3-formilamino-2-carbometoxi-4-metiltiofeno P.
de f. 132-134°C; preparado a partir de 3-amino-2-carbo-
metoxi-4-metiltiofeno (P. de f. 84-85°C) y ácido fórmico ,
10 en 600 ml de cloruro de metileno y 50 ml de trietilamina.
Se sigue agitando durante una hora más a esta temperatura.
A continuación se extrae por agitación dos veces con
agua, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y,
después de separar por destilación el disolvente, se re-
15 cristaliza el residuo sólido. El 3-isocian-2-carbometoxi-
4-metiltiofeno funde, después de recrystalizar en metil-
ciclohexano, a 107-108°C.

De manera análoga, se obtiene:

b) A partir de 3-formilamino-2-carbometoxitio-
feno (P. de f. 92-93°C), el 3-isocian-2-carbometoxitiofe-
no (P. de f. 65-66°C);

c) A partir de 3-formilamino-4-metiltiofeno
(P. de f. 113-114°C), el 3-isocian-4-metiltiofeno (P. de
eb. 98-100°C /45 mm);

25 d) A partir de 3-formilamino-2-carboetoxi-4-
metiltiofeno (P. de f. 88-89°C), el 3-isocian-2-carboeto-
xi-4-metiltiofeno (P. de f. 76-77°C);

e) A partir de 3-formilamino-2-carbo-n-propoxi-
4-metiltiofeno (P. de f. 81-82°C), el 3-isocian-2-carbo-

5.9.1969

- 6 -

371746



n-propoxi-4-metiltiofeno (P. de eb. 90-92°C/0,005 mm).

f) A partir de 3-formilamino-2-carbometoxi-5-metiltiofeno (P. de f. 104-105°C), el 3-isocian-2-carbometoxi-5-metiltiofeno (P. de f. 82-83°C).

5 g) A partir de 3-formilamino-2-carbometoxi-4,5-dimetiltiofeno (P. de f. 123-124°C), el 3-isocian-2-carbometoxi-4,5-dimetiltiofeno (P. de f. 84-85°C);

h) A partir de 3-formilamino-2-carbometoxi-4-etil-5-metiltiofeno (P. de f. 116-117°C), el 3-isocian-2-carbometoxi-4-etil-5-metiltiofeno (P. de f. 38-39°C);

10 i) A partir de 3-formilamino-2-carbometoxi-4,5-tetrametilentiofeno (P. de f. 121-122°C), el 3-isocian-2-carbometoxi-4,5-tetrametilentiofeno (P. de f. 72-73°C).

15 k) A partir de 3-formilamino-4-cian-2-metiltiofeno (P. de f. 122-123°C), el 3-isocian-4-cian-2-metiltiofeno (P. de f. 107-108°C);

l) A partir de 3-formilamino-4-carbometoxi-2-metiltiofeno (P. de f. 125-126°C), el 3-isocian-4-carbometoxi-2-metiltiofeno (P. de f. 56-57°C);

20 m) A partir de 3-formilamino-2-carbometoxi-5-feniltiofeno (P. de f. 112-113°C), el 3-isocian-2-carbometoxi-5-feniltiofeno (P. de f. 125-126°C);

25 n) A partir de 3-formilamino-2-carbometoxi-4-fenil-5-metiltiofeno (P. de f. 122-124°C), el 3-isocian-2-carbometoxi-4-fenil-5-metiltiofeno (P. de f. 105-107°C).

30

371746



Ejemplo 2: 3-isocian-2-carbometoxi-4-metil-
tiofeno.

5 19,9 g (0,1 moles) de 3-formilamino-2-carbo-
metoxi-4-metiltiofeno son mezclados con 26,4 g de cloru-
ro de para-toluenosulfonilo, y la mezcla es incorporada
bajo agitación en 80 ml de piridina. En el espacio de
20 minutos, se forma una solución de color rojo naranja,
la cual en el transcurso de una hora se colorea lenta-
mente de verde oscuro. La temperatura se eleva en este
10 caso a aproximadamente 30-35°C. Después de dos horas,
la solución es enfriada y es vertida en 1 litro de agua
helada. Se extrae con éter, se lava la solución etérica
primeramente con ácido clorhídrico 1 N y a continuación
15 dos veces con agua, y se seca con sulfato de sodio. Des-
pués de separar por destilación el éter, el producto bru-
to sólido es recristalizado en metilciclohexano (P. de f.
107-108°C).

Análogamente a este ejemplo se prepararon
también los compuestos indicados en el Ejemplo 1.

20

Ejemplo 3: 3-isocian-2-carbometoxi-4-metil-
tiofeno.

25 10 g (0,05 moles) de 3-formilamino-2-carbome-
toxi-4-metiltiofeno son disueltos en 15 ml de piridina
y 75 ml de cloroformo. A esta solución se añaden gota
a gota a 0-10°C, bajo agitación, 4,6 g de oxiclورو de
fósforo. Se agita durante una hora a la temperatura am-

5.9.1969



biente y a continuación se vierte en 150 ml de agua helada. La fase orgánica es separada, es lavada dos veces con ácido clorhídrico 1 N frío y dos veces con solución de bicarbonato de sodio, y es secada con sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo es recristalizado en metilciclohexano (P. de f. 107-108°C).

Ejemplo 4: 3-isocian-4-metiltiofeno.

Bajo agitación, se calientan hasta ligera ebullición 25 g de hidróxido de potasio en forma de polvo fino, previamente fundido, en 75 ml de benceno. A continuación se añade una mezcla de 11,3 g (0,1 moles) de 3-amino-4-metiltiofeno y 25 ml de cloroformo, de modo que a causa de la reacción exotérmica se detiene la débil ebullición. Después de cesar la reacción, se calienta durante 15 minutos más hasta ebullición. A continuación se enfría, se filtra y se lava el residuo con un poco de benceno. La capa bencénica es lavada con ácido clorhídrico al 5%, con solución al 10% de carbonato de sodio, y después con agua. Después de separar por destilación el benceno, se obtienen 3,5 g de 3-isocian-4-metiltiofeno de p. de eb. 98-100°C/45 mm.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 23 de septiembre de 1968, bajo el número P 17 93 471.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

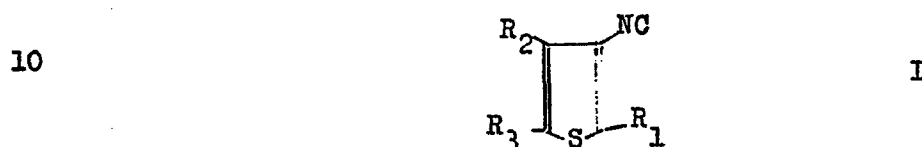
371746



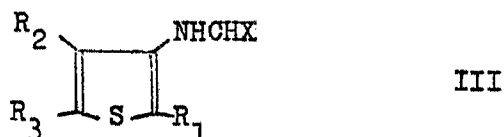
REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de tioen-
-3-isonitrilos de la fórmula general

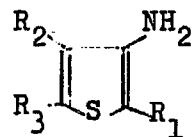


15 en que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados,
caracterizado porque a) a partir de compuestos de la fórmu-
la general



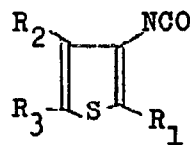
20 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indica-
dos y X representa oxígeno o azufre, se separan de manera
por sí conocida agua o sulfuro de hidrógeno; b) se hacen
reaccionar con cloroformo y bases fuertes amino-tiofenos
de la fórmula general

371746



IV

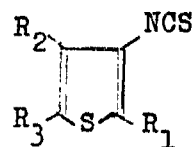
5 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados; c) se reducen con ayuda de fosfito de trietilo tiofen-isocianatos de la fórmula general



V

10

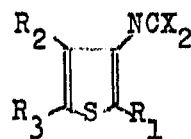
en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados; d) se transforman tiofen-isotiocianatos de la fórmula general



VI

15

20 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados, con ayuda de fosfinas terciarias, en los correspondientes tienil-3-isonitrilos; e) se deshalogenan con fosfinas terciarias dihalogenuros de tiofenisonitrilos de la fórmula general



VII

25



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados y X representa cloro o bromo.

2.- Procedimiento para la preparación de tiofen-3-isonitrilos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 DIC. 1971
P.A.

Alberto de Lencastre
Dir. Federa

371746

27.12.71
AMC/