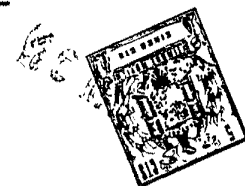


PATENTE DE INVENCION

Case 430

275552



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del isotiazol".

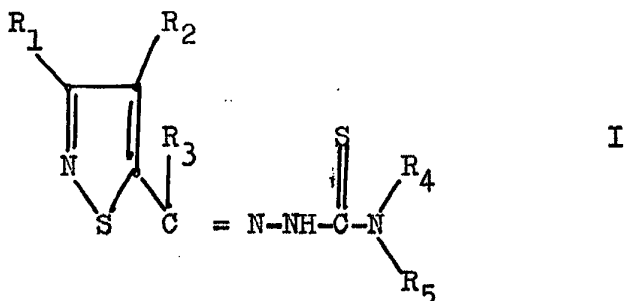
275552

Solicitante: MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en Dagenham, Essex, Inglaterra.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del isotiazol utilizables en terapéutica.

Los nuevos derivados según el presente invento responden a la fórmula general :

275552



en la que

R₁ representa un radical alcoholo inferior

R₂ representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical nitro o amino,

5. R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior

R₄ y R₅ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior, hidroxialcoholo inferior, alcoholoxialcoholo inferior o for-

10. man junto con el átomo al que van unidos un heterociclo saturado de 6 átomos tal como morfolino o piperacino.

El término inferior empleado en esta solicitud caracteriza unos radicales que comprenden de

15. 1 a 6 átomos de carbono.

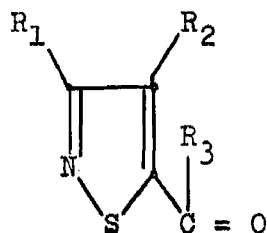
Los nuevos derivados del isotiazol poseen interesantes propiedades antiviral muy especialmente contra los virus del grupo de la viruela, por ejemplo : variola major et vaccinia.

20. La tiosemicarbazona del metil-3 formil-5 isotiazol y la tiosemicarbazona del bromo-4 metil-3



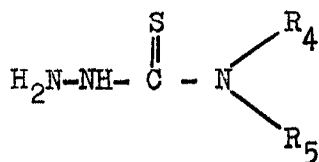
formil-5 isotiazol se ha descubierto que son particularmente interesantes.

Los productos de la fórmula I pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula :



5. o de uno de sus derivados tales como acetal, oxima o semicarbazona (R_1, R_2, R_3 se definen como anteriormente).

con una tiosemicarbazona de la fórmula :



10. o una de sus sales (definiéndose R_4 y R_5 como anteriormente)

La reacción se efectúa del modo conocido : por ejemplo, la reacción de los productos de las fórmulas II y III puede efectuarse en medio acuoso en presencia de un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, a temperatura ambiente o con un ligero calentamiento.

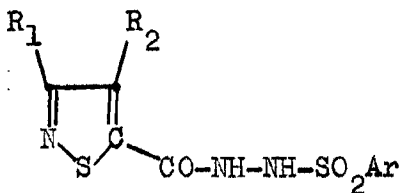
15.

La expresión "de modo conocido" empleada



en la presente solicitud significa : según los métodos empleados habitualmente a dicho efecto o descritos en la literatura.

5. Como es natural, pueden emplearse variantes en el caso de ciertas significaciones particulares de los diversos símbolos de la fórmula; así pues
- a) en el caso en que, en los productos de fórmula (I), R_3 represente un átomo de hidrógeno, en lugar del derivado formil-5 isotiazol se puede emplear un derivado benceno sulfonil-2' hidracino carbonil-5 isotiazol de la fórmula :
- 10.



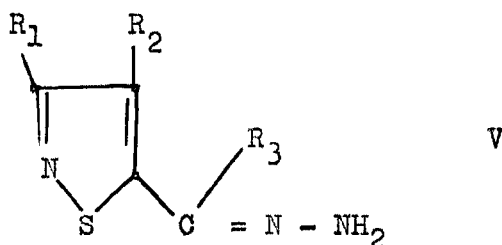
(representando Ar un radical fenilo o toluilo)
teniendo R_1 y R_2 los significados expresados anteriormente.

15. La reacción se lleva a cabo de preferencia en medio disolvente polar, tal como glicerina o glicol etílico en presencia de un agente alcalino, tal como carbonato alcalino, en caliente, de preferencia a 130-170°.
20. La reacción se efectúa mejor y los rendimientos son mayores si se opera en presencia de un material inerte de gran superficie tal como polvo de vidrio o lana de vidrio.



375657

- b) En el caso en que R_4 y R_5 representen un átomo de hidrógeno se puede primero formar la hidrazona del compuesto de fórmula II, según los métodos habituales - por ejemplo por reacción con la hidracina y después hacer reaccionar el compuesto obtenido :
- 5.



que es un producto nuevo, con un tiocianato alcalino, en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico.

10. El compuesto de la fórmula I puede, naturalmente, transformarse en otro compuesto de fórmula I por aplicación de los procedimientos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I en el que R_2 representa un radical nitro puede transformarse en compuesto de la fórmula I en el que R_2 representa un radical amino por reducción con ayuda de sulfato ferroso.
- 15.

Los ejemplos siguientes demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

20.

Ejemplo 1

Se agita enérgicamente una suspensión de



275852

150 g de polvo de vidrio con sosa en 500 ml de glicerina y se le pone a 145°. Se la añade por porciones sucesivas en 15 minutos una mezcla íntima finamente pulverizada de 100 g (0,34 mole) de metil-3

5. (bencenosulfonil-2' hidracino-carbonil)-5 isotiazol, de 20 g (0,19 mole) de carbonato de sodio y de 35 g (0,38 mole) de tiosemicarbacida.

Se agita durante 10 minutos a 140-145°, y después se enfría a 75°, se filtra y se lava el

10. residuo con 500 ml de etanol.

Se pone el filtrado a 3000 centímetros cúbicos mediante agua y se deja depositar a 0° durante 12 horas. Se recoge por filtración el sólido que se separa y se le seca a 60°. Se obtienen 33,4

15. g (50 %) de tiosemicarbazona del metil-3 formil-5 isotiazol de punto de fusión 191-196°.

Una recristalización en etanol da el producto en forma de prismas amarillo paja de punto de fusión 196-200°.

20. Ejemplo 2

Se ponen en suspensión 200 g de polvo de vidrio sódico (que pasan por un tamiz AFNOR módulo 28) en 1.000 cm³ de glicerina y se calientan a 148-150°.

25. Se añaden entonces en 15 minutos y por porciones : 200 g (0,532 mole) de bromo-4 metil-3 (benceno sulfonil-2' hidracino carbonil)-5 isotiazol, 56 g (0,532 mole) de carbonato anhidro de sodio y 48,5 g (0,532 mole) de tiosemicarbacida. Se

30. agita durante 5 minutos a 148-150°, luego se en-



fría a 45-50°: Se añaden entonces 2000 cm³ de sosa normal y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se filtra, luego se lava el residuo con 2 veces 150 cm³ de sosa N y 2 veces 250 cm³ de agua.

5. Se enfría el filtrado rojo intenso y se le acidifica con ácido clorhídrico 5 N.

Se separa un sólido que se recoge y se seca. Se obtienen 89 g (60 %) de tiosemicarbazona del bromo-4 metil-3 formil-5 isotiazol de punto de fusión 205-210° (des.) que recristalizado en etanol, se presenta en forma de prismas amarillos de punto de fusión 220-224° (des.).

10. Se obtiene del mismo modo la metil-4' tiosemicarbazona del bromo-4 metil-3 formil-5 isotiazol (2,8 g - 24 %) punto de fusión 233-240°, (des.) empleando la metil-4' tiosemicarbácida en lugar de la tiosemicarbácida y 15 g de bromo-4 metil-3 (benceno sulfonilhidracinocarbonil)-5 isotiazol.

20. Ejemplo 3

Se añade 0,66 g (0,0052 mole) de metil-3 formil-5 isotiazol a una solución de 3,00 g (0,033 mole) de tiosemicarbácida en 10 cm³ de agua y 3 cm³ de ácido clorhídrico concentrado.

25. Se deja reposar una media hora, se filtra y se seca. Se obtiene 0,42 g (42 %) de tiosemicarbazona del metil-3 formil-5 isotiazol.

Ejemplo 4

30. Operando como en el ejemplo 3, pero reemplazando la tiosemicarbácida por la dimetil-4',4'



675852

tiosemicarbácida se obtiene la dimetil-4',4' tiosemicarbazona del metil-3 formil-5 isotiazol de punto de fusión (168-170° (des.)).

Ejemplo 5

5. Operando como en el ejemplo 3, pero reemplazando la tiosemicarbácida por la β -etoxietil-4' tiosemicarbácida se obtiene la β -hidroxietil-4' tiosemicarbazona del metil-3 formil-5 isotiazol, de punto de fusión 276-278° (des.)

10. Ejemplo 6

Se disuelven 3,4 g (0,024 mole) de acetil-5 metil-3 isotiazol en 50 cm³ de metanol y se añade una solución de 2,0 g (0,022 mole) de tiosemicarbácida en 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. Seis

15. horas después se recogen y se secan los cristales amarillos formados y se obtienen 2,65 g (56 %) de la tiosemicarbazona del acetil-5 metil-3 isotiazol.

Ejemplo 7

20. Operando como en el ejemplo 6, pero reemplazando el acetil-5 metil-3 isotiazol por el acetil-5 bromo-4 metil-3 isotiazol, se obtiene la tiosemicarbazona del acetil-5 bromo-4 metil-3 isotiazol de punto de fusión 209-212°.

25. La mayor parte de los derivados del isotiazol utilizados como productos de partida, son nuevos y como tales forman parte de la presente invención.

30. Ciertos de ellos han sido ya descritos en la literatura (Adams et Slack. J. Chem. Soc.

75552



3061-3072 (1959)). Los compuestos nuevos pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en la literatura o a los mencionados en los ejemplos siguientes :

5.

Ejemplo 8

Preparación del metil-3 (bencenosulfonil-2' hidracinocarbonil)-5 isotiazol (producto de partida del ejemplo 1).

10. Se ponen en suspensión en 250 cm³ de piridina anhidra a - 5°, 47 g (0,30 mole) de metil-3 hidracinocarbonil-5 isotiazol y se añaden lentamente 69 g (0,39 mole) de cloruro de bencenosulfonilo a la vez que se mantiene la mezcla reaccional entre 0° y - 5°.

15.

Cuando ha terminado la adición se deja volver la mezcla a la temperatura ordinaria y se vierte sobre una mezcla de ácido clorhídrico (300 cm³) y hielo (alrededor de 1 kg). Se obtiene un aceite viscoso que se solidifica lentamente.

20.

Se recoge el producto y se le hace hervir con 250 cm³ de etanol, durante 15 minutos. Se enfría, se recoge el sólido por filtración y se seca a 80°. Se obtienen 58 g (73 %) de metil-3 (bencenosulfonilo hidracinocarbonil)-5 isotiazol, de punto de fusión 184-189°.

25.

Ejemplo 9

Preparación del bromo-4 metil-3 (bencenosulfonil-2' hidracinocarbonil)-5 isotiazol (producto de partida del ejemplo 2) a partir del ácido metil-3 isotiazol carboxílico-5.

30.



Son utilizables dos variantes.

5. a) Se disuelven 454 g (3,22 mole) de ácido metil-3' isotiazol carboxílico-5 en una solución de 538 g (6,40 mole) de bicarbonato de sodio en agua (4,5 litros) y se añaden 564 g (3,52 moles) de bromo en 90 minutos a la solución agitada enérgicamente. Se agita todavía 4 horas y se la deja reposar una noche a la temperatura ordinaria. Se pone la mezcla reaccional a pH 10, mediante adición de una solución de sosa a 50 :. Se trata con 20 g de carbón activo y se filtra. El filtrado acidificado a pH 2 por alrededor de 700 cm³ de ácido clorhídrico concentrado da el ácido bromo-4 metil-3 isotiazol carboxílico-5 (534 g - 76 %), de punto de fusión 202-203°.
10. Se añaden 38 g (0,171 mole) de ácido bromo-4 metil-3 isotiazol carboxílico a 100 cm³ de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo hasta que se obtiene una solución límpida (60 minutos).
15. Se destila el exceso de cloruro de tionilo y se fracciona el residuo por destilación en vacío. Se obtienen 30 g (73 %) de cloruro de bromo-4 metil-3 isotiazol carbonilo-5 de punto de ebullición 123-126° a 15 mm.
20. Se añaden 62 g (0,258 mole) de cloruro del ácido bromo-4 metil-3 isotiazol carboxílico, gota a gota, con agitación a 200 cm³ de metanol seco a reflujo. Se retira el exceso de metanol por destilación a presión reducida y se obtiene un residuo de 56 g (91 %) de bromo-4 metil-3 isotiazol-carboxilato-5 de metilo de punto de fusión 76-78° C.
25. Se añaden 62 g (0,258 mole) de cloruro del ácido bromo-4 metil-3 isotiazol carboxílico, gota a gota, con agitación a 200 cm³ de metanol seco a reflujo. Se retira el exceso de metanol por destilación a presión reducida y se obtiene un residuo de 56 g (91 %) de bromo-4 metil-3 isotiazol-carboxilato-5 de metilo de punto de fusión 76-78° C.
30. Se añaden 62 g (0,258 mole) de cloruro del ácido bromo-4 metil-3 isotiazol carboxílico, gota a gota, con agitación a 200 cm³ de metanol seco a reflujo. Se retira el exceso de metanol por destilación a presión reducida y se obtiene un residuo de 56 g (91 %) de bromo-4 metil-3 isotiazol-carboxilato-5 de metilo de punto de fusión 76-78° C.



- Se disuelven 56 g (0,237 mole) de bromo-4 metil-3 isotiazol carboxilato-5 de metilo en 600 cm³ de metanol seco y se añaden, en 10 minutos, con agitación, 12,5 cm³ (0,25 mole) de hidrato de hidracina.
5. Se mantiene la mezcla reaccional a reflujo durante 10 minutos y luego se enfría en hielo. Se recoge el sólido que se separa y se le sea. Se obtienen así 41 g (75 %) de bromo-4 metil-3 hidracinocarbonil-5 isotiazol de punto de fusión 166-168°.
10. Se ponen en suspensión 35 g (0,149 mole) de bromo-4 metil-3 hidracinocarbonil-5 isotiazol en 150 cm³ de piridina seca a - 5° y se añaden 35,3 g (0,200 mole) de cloruro de bencenosulfonilo a una cadencia tal que la temperatura permanece inferior a 0°. Se deja volver la mezcla a la temperatura ambiente y después se calienta algunos minutos a 40° para disolver los restos de sólido. Se deja en reposo durante una hora y se vierte la solución en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (200 cm³) y de hielo (alrededor de 750 g). Se obtiene un aceite viscoso que se solidifica lentamente. Se vuelve a tratar el sólido y se le hace hervir con 200 ml de etanol durante 15 minutos. Se enfría y recoge el producto por filtración. Después de secado a 80° se obtienen 44 g (79 %) de bromo-4 metil-3 (bencenosulfonil-2' hidracinocarbonil)5 isotiazol.
15. b) Se añaden 578 g (2,4 mole) de cloruro de bromo-4 metil-3 isotiazol carbonilo-5 (preparado
- 20.
- 25.
- 30.



como anteriormente) disueltos en 750 ml de cloro-
formo en una hora a una solución agitada hirviendo
de bencenosulfonilhidracida (414 g - 2,4 mole) en
4.000 cm³ de cloroformo. Se mantiene la mezcla a
5. reflujo con agitación, durante 4 horas. Se enfría
y se obtienen 720 g (80 %) de bromo-4 metil-3 (ben-
cenosulfonil-2' hidracinocarbonil)-5 isotiazol.

Concentrando los licores madres se ob-
tienen por enfriamiento un segundo chorro de pro-
ducto (65 g - 7 %).

Ejemplo 10

Preparación del metil-3 formil-5 iso-
tiazol (producto de partida del ejemplo 3).

Dos variantes pueden utilizarse, según
15. que se parta del bromo-5 metil-3 isotiazol o del
ciano-5 metil-3 isotiazol.

a) A una solución de 3,55g (0,55 mole)
de butil-litio en 100 cm³ de tetrahidrofurano anhi-
dro a -70° y a una atmósfera de nitrógeno, se aña-
de en 25 minutos una solución de bromo-5 metil-3
20. isotiazol (8,9 g - 0,05 mole) en 50 cm³ de tetrahi-
drofurano.

Después de 5 minutos a - 70° se añaden
de una sola vez, 4,01 g (0,55 mole) de dimetilfor-
25. mamida en 5 cm³ de tetrahidrofurano.

Se mantiene la agitación mientras que se
deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente
y después se añaden 40 cm³ de ácido clorhídrico 2 N.
Se separa la mezcla, se seca la capa orgánica y se
30. la evapora. El líquido residual se somete a la des-



275

tilación fraccionada y se obtienen 2,5 g (39 %) de metil-3 formil-5 isotiazol de punto de ebullición 105-107° a 20 mm.

- b) Se añaden 19,2 g (0,60 mole) de metanol anhidro en 20 minutos a una suspensión de hidruro de litio aluminio (9,5 g - 0,24 mole) en 150 cm³ de éter a 0°. Se añaden después 20 g (0,16 mole) de ciano-5 metil-3 isotiazol en 100 cm³ de éter, manteniéndose el medio reaccional a 0°.
5. Después se añaden 40 cm³ de agua a la mezcla reaccional y después 200 cm³ de ácido sulfúrico 2 N. Se separa, se seca y se evapora la capa etérea. Se obtiene un aceite que, por destilación fraccionada, dá 6 g (30 %) de metil-3 formil-5 isotiazol, de punto de ebullición 105-112° a 24 mm.
- 10.
- 15.

Ejemplo 11

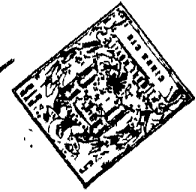
Preparación del acetil-5 metil-3 isotiazol (producto de partida del ejemplo 6).

- Pueden utilizarse dos variantes, según que se parta del ciano-5 metil-3 isotiazol o del ácido metil-3 isotiazol carboxílico-5.
- 20.

- a) A una solución de yoduro de metil-magnesio en éter (preparado a partir de 5,7 g de magnesio, 31,9 g de yoduro de metilo y 250 cm³ de éter), se añade, gota a gota, en 30 minutos, una solución de 12,4 g (0,10 mole) de ciano-5 metil-3 isotiazol en éter (60 cm³).
- 25.

- Se mantiene a reflujo con agitación durante 4 horas, después se vierte en una mezcla de 250 cm³ de ácido sulfúrico 2 N y de hielo (250 g alrededor).
- 30.

275852



- Se deja en reposo durante 30 minutos y después se arrastra con vapor y se extrae con éter el destilado. Se seca el extracto etéreo, se retira el éter y se somete el residuo a destilación fraccionada. Se obtienen 3,4 g (24 %) de acetyl-5 metil-3 isotiazol de punto de ebullición 108-110° a 13 mm.
5. b) Se añaden 45 g (0,32 mole) de ácido metil-3 isotiazol carboxílico-5 a 150 cm³ de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla al reflujo hasta que se obtiene una solución límpida. Se destila el exceso de cloruro de tionilo y se somete el residuo a destilación fraccionada en vacío; Se obtienen 40 g (77 %) de cloruro de metil-3 isotiazol carbonilo-5 de punto de ebullición 92-92,5°, a 18 mm de mercurio.
10. Se añaden 40 g (0,25 mole) de cloruro de metil-3 isotiazol carbonilo-3 gota a gota en 20 minutos a 200 cm³ de etanol seco. Se mantienen a reflujo durante 10 minutos después se destila el exceso de etanol. Se somete el residuo a destilación fraccionada en vacío y se obtienen 39,5 g (93 %) de metil-3 isotiazol carboxilato-5 de etilo de punto de ebullición 100° a 9 mm de mercurio.
20. Se añade una mezcla de 48 g (0,28 mole) de metil-3 isotiazol carboxilato-5 de etilo y de acetato de etilo (63 g - 0,72 mole) a una suspensión caliente de 31,7 g (0,446 mole) de etilato de sodio en 150 cm³ de tolueno anhidro.
25. Se mantiene a reflujo con agitación durante 6 horas y después se evapora en seco a presión
- 30.



275552

reducida.

5. Se trata el residuo con 300 cm³ de ácido acético 2 N y después se extrae con éter. Se seca el extracto, se retira el éter y se somete el residuo a destilación fraccionada. Se obtienen 43,5 g (73 %) de metil-3 (etoxicarbonilacetil)-5 isotiazol, de punto de ebullición 170-172° a 16 mm de mercurio.

10. Se calientan a reflujo 10 g (0,047 mole) de metil-3 (etoxicarbonilacetil)-5 isotiazol de 60 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y 60 cm³ de dioxano a reflujo durante 3 horas. Se vierte entonces la mezcla reaccional en hielo y se extrae con éter.

15. Se seca, se retira el éter, se somete el residuo a destilación fraccionada a presión reducida.

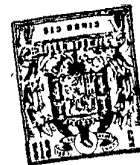
20. Se obtienen 3,65 g (55 %) de acetil-5 metil-3 isotiazol de punto de ebullición 108-110° a 12 mm de mercurio.

Ejemplo 12

Preparación del acetil-2 bromo-4 metil-3 isotiazol (producto de partida del ejemplo 7).

25. El producto se prepara del modo siguiente partiendo del cloruro de bromo-4 isotiazol carbonilo-5 :

30. Se utiliza el procedimiento descrito en el ejemplo 9 utilizando solamente etanol seco en lugar de metanol; 216 g (0,92 mole) de cloruro de bromo-4 metil-3 isotiazol carbonilo-5 dan 201 g



275332

(90 %) de bromo-4 metil-3 isotiazol carboxilato de etilo de punto de ebullición 134-136^o a 12 mm de mercurio.

5. Se añade una solución de bromo-4 metil-3 isotiazol carboxilato-5 de etilo, (28,5 g - 0,114 mole) en una suspensión caliente de 12,9 g (0,19 mole) de etilato de sodio en 70 cm³ de tolueno seco. Se mantiene la mezcla reaccional a reflujo con agitación durante 6 horas y se retira el tolueno a presión reducida. Se trata el residuo con 200 cm³ de ácido acético, 2N y se extrae con éter. El extracto etéreo después de secado y evaporación da
10. 26,5 g (80 %) de bromo-4 metil-3 (etoxicarbonilacetil)-5 isotiazol, de punto de fusión 63-66^o.
15. Se calienta a reflujo durante 2 horas, una mezcla de 10 g (0,034 mole) de este bromo-4 metil-3 (etoxicarbonilacetil)-5 isotiazol, 60 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y 60 cm³ de dioxano. Se vierte la mezcla reaccional en hielo y se la extrae con éter. Se evapora el extracto etéreo y se somete el residuo a destilación fraccionada en vacío. Se obtienen 4,44 g (59 %) de acetil-5 bromo-4 metil-3 isotiazol de punto de ebullición 134-137^o a 16 mm de mercurio.
- 20.

25.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su prin-
- 30.

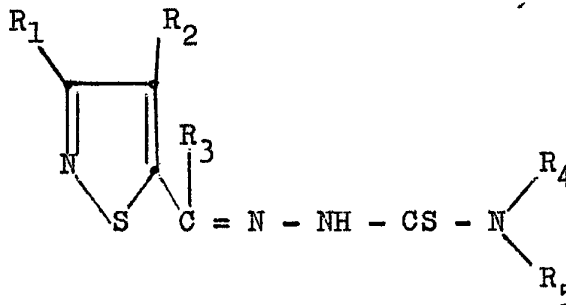
275552



cipio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 16 de marzo de 1961, número 9731/61, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ISOTIAZOL"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5.
- 10.

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del isotiazol, de la fórmula general

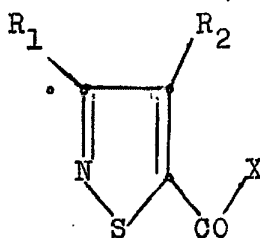


- 15.
- 20.

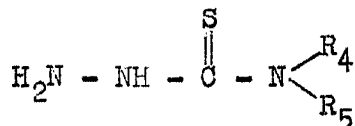
en la que R₁ representa un radical alcohilo inferior, R₂ representa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical nitro o amino, R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior, R₄ y R₅ idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo inferior, hidroxialcohilo inferior o alcohiloxialcohilo inferiores o



forman con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo mononuclear saturado a 6 átomos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto

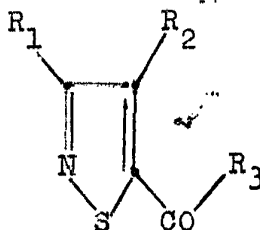


5. o uno de sus derivados acetal, diacetato, oxima o semicarbazona, representando X el radical R₃ o el grupo arilsulfonilhidracino con una tiosemicarbada de la fórmula



o una de sus sales de adición con los ácidos.

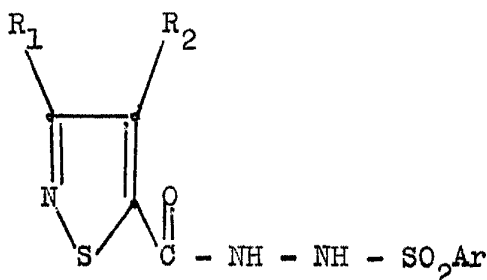
10. 2^a.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque se emplea el compuesto





efectuándose la reacción en presencia de un ácido mineral.

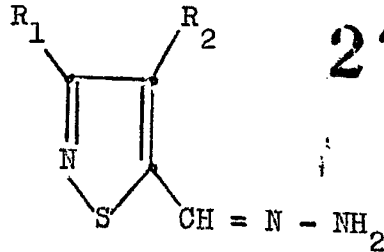
5. 3ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea el compuesto.



representando Ar un radical arilo que comprende por lo menos 9 átomos de carbono, en un disolvente polar, en presencia de un agente de condensación básico y a temperatura elevada.

10. 4ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 3ª, caracterizado porque el disolvente polar es el glicerol o el glicol-etilénico, el agente alcalino es un carbonato alcalino y la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 130 y 170ª.

15. 5ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque según una variante, se hace reaccionar una hidrazona de la fórmula



275552

con un tiocianato alcalino en presencia de un ácido mineral.

6^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del isotiazol; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5.

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

Madrid, ~~1911~~
MAY & BAKER LIMITED.