

PATENTE DE INVENCION

pf-1904241

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION IPC	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>



Memoria Descriptiva

sobre:

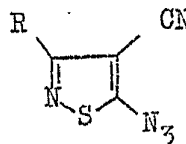
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
AZIDOISOTIAZOLES.

| 376016 |

Solicitante: MERCK-ANLAGEN-GESSELLSCHAFT mbH., entidad alemana, residente en Frankfurter Strasse 250, 61 DARMSTADT, Alemania.

Se ha descubierto que los azido-isotiazoles

de fórmula I



I

5.

376016 29



5. en la que R significa halógeno, SR^1 , SOR^1 o SO_2R^1 y R^1 significa alquilo de cadena recta o ramificada con un máximo de 12 átomos de carbono, o un resto bencilo o feniletilo que en el núcleo pueden estar sustituidos por NO_2 y/o halógeno, son excelentes repeladores de insectos y, además tienen buenas propiedades antibacteriales y antimicóticas. El objeto de la invención es, el procedimiento para la obtención de los azido-isotiazoles de fórmula I.

10. Objeto de la invención es, además, el empleo de los azido-isotiazoles de fórmula I en un procedimiento para la obtención de los agentes repeladores de insectos y antimicrobiales. Cuando en los compuestos de fórmula I el resto R es un grupo mercapto, sulfínico o sulfónico sustituido por R^1 , entran en consideración, como restos R^1 , especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1- ó 2-n-butilo, isobutilo, terc.butilo, n-amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo así como los isómeros de estos restos y sus homólogos más elevados con un máximo de 12 átomos de carbono.

15. Cuando el resto R^1 es un grupo aralquilo son especialmente de importancia: el bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 4-fluorbencilo, 2-, 3- y 4-clorobencilo, 2-(4-clorofenil-)etilo, 2,4-, 3,4- y 2,6-diclorobencilo, 4-bromobencilo.

20. De los compuestos de fórmula I en los cuales el resto R es un átomo de halógeno, tiene preferencia el 3-cloro- y el 3-bromo-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo. Por lo demás, también aquí puede significar el resto R yodo o fluor.

25. Los azido-isotiazoles según la presente invención se pueden obtener en forma sencilla, por ejemplo, 30.

376016

29



- por reacción de los 3-R-5-Y-isotiazol-4-carbonitrilos correspondientes con un azida de metal, especialmente con azida de sodio o de potasio. Y significa en este caso halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un catión diazónico. Ha demostrado ser, para esta reacción, especialmente favorable el empleo de disolventes polares, tales como, por ejemplo, el agua, los alcoholes alifáticos inferiores, tales como especialmente el metanol y el etanol, la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, las cetonas, tales como, por ejemplo, la acetona, los éteres cíclicos, tales como el dioxano y el tetrahydrofurano, o las mezclas de estos disolventes.
5. ser, para esta reacción, especialmente favorable el empleo de disolventes polares, tales como, por ejemplo, el agua, los alcoholes alifáticos inferiores, tales como especialmente el metanol y el etanol, la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, las cetonas, tales como, por ejemplo, la acetona, los éteres cíclicos, tales como el dioxano y el tetrahydrofurano, o las mezclas de estos disolventes.
- 10.

La temperatura de reacción no debiera sobrepasar los 50°C; convenientemente se trabaja en la zona entre 0 y 35°C.

15. Los compuestos de partida de fórmula I, en los cuales en lugar del grupo N_3 en la posición 5 está presente un catión diazónico, se obtienen, según procedimientos standard, de los correspondientes compuestos 5-amino por reacción con ácido nítrico.

20. En la ulterior reacción de los sales diazónicas (preferentemente sulfatos o cloruros) con la azida de metal se libera N_2 .

- Además se pueden preparar los 3-R-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilos si los 3-R-5-hidrazino-isotiazol-4-carbonitrilos correspondientes se diazotan en la forma usual en solución ácida. Por diazotación se entiende generalmente la reacción de compuestos amínicos con ácido nítrico en solución ácida. De las hidrazinas se forman, como es sabido,
- 25.

376016

29



las azidas, las condiciones de reacción son suficientemente conocidas por la literatura.

- Los 3-R-5-hidrazino-isotiazol-4-carbonitrilos, a emplear como productos de partida, se pueden obtener especialmente bien si los compuestos correspondientes, que en la posición 5 en lugar del grupo hidrazino contienen un grupo sustituible por el resto hidrazino, se hacen reaccionar con hidrazina. Grupos sustituibles por el resto hidrazina son, por ejemplo, halógeno, NO_2 , NH_2 , SR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 , OSO_2H , OSO_2R^1 , $\text{p-OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{p-OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ó OCOR^1 , donde R^1 tiene el significado arriba indicado.

- En esta reacción, en la que la hidrazina se emplea preferentemente en forma de un hidrato de hidrazina al 80 %, se intercambia casi exclusivamente y en una reacción sorprendentemente llana por el grupo hidrazino el sustituyente que se encuentra en la posición 5^a del anillo isotiazólico. Estas reacciones en los derivados isotiazólicos no han sido dadas a conocer hasta la fecha.

- La diazotación se efectúa convenientemente a temperaturas que no sobrepasan considerablemente la temperatura ambiente. Como ácidos son adecuados para ello, además de los ácidos minerales, tales como por ejemplo, el ácido clorhídrico, también los ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, tales como, por ejemplo, el ácido acético.

- El efecto repeledor de insectos de los compuestos según la presente invención se comprobó con relación al mosquito de la fiebre amarilla (*Aedes aegyptii* L.) tanto in vitro como también in vivo.

- En la primera comprobación se disolvieron los compuestos a comprobar en acetona en una serie de concen-

376016



- traciones y al papel de filtro ($\phi = 9$ cm) se impregnó con estas soluciones. El filtro redondo así tratado y secado se suspendió de cuerdas de 15 cm de longitud en el centro de campanas de cristal de 30 litros. En dos recipientes de control se suspendieron filtros de papel de igual tamaño pero sin tratar. En cada campana se introdujeron entonces unos 150 mosquitos de fiebre amarilla. En los recipientes de control con los filtros sin tratar buscaron unos 40 - 50 mosquitos (aproximadamente un 30 %) los filtros como puntos de reposo. Los filtros impregnados con la sustancia activa son evitados parcial o totalmente por los mosquitos según la eficacia y dosificación de la misma. Contando los mosquitos sobre los filtros se determinó el RD_{80} ("repellent dosis 80 %") es decir, la dosis (en mg/100 cm²) en la que el 80 % de los mosquitos, que en otro caso se asientan sobre los filtros, evitan los filtros tratados.

Como sustancia activa se empleó el conocido repelente de insectos N,N-dietil-m-toluamida. Los resultados se han resumido en la tabla I.

20.

T A B L A I

Efecto repeledor de insectos de los azidoisotiazoles

Sustancia activa	RD_{80} (en mg/100 cm ²)
25. 3 cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,07
3-metiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,1
3-etiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,38
3-n-propiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,4
3-isopropiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,13
30. N,N-dietil-m-toluamida	0,57

376016



De este resumen se desprende claramente que la eficacia de los compuestos de la presente invención es 1,5 a 8 veces mejor que la de la sustancia comparativa N,N-dietil-m-toluamida, que actualmente es la sustancia activa más importante de los preparados en el mercado.

Para la comprobación in vivo se aplicaron soluciones de igual concentración de las sustancias activas sobre 20 cm² de la piel del antebrazo en personas y esto, cada vez sobre un brazo la solución de uno de los compuestos de la presente invención, sobre el otro brazo de la misma persona la solución de la sustancia comparativa N,N-dietil-m-toluamida. Los brazos en los cuales la superficie tratada estaba limitada por manguitos, se introdujeron por separado en jaulas en las que se encontraban respectivamente unos 1.000 mosquitos hembras ávidos de picar y entonces se determinó el tiempo que transcurrió hasta cada vez tres picaduras. El tiempo de protección de los compuestos de la presente invención, así determinado, se comparó con el de la N,N-dietil-m-toluamida en la misma persona. La tabla II indica las proporciones del tiempo promedio de la protección.

T A B L A II

Sustancia activa	Proporción de tiempo de protección.
25. 3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	2
3-metiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	2,5
3-etiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	2,5
3-n-propiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	1,5
3-isopropiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	1,4
30. N,N-dietil-m-toluamida	1

376016



29 ENE. 1970

También esta tabla muestra claramente la superioridad de los compuestos según la presente invención como repelentes de insectos.

Además poseen los nuevos compuestos exce-

5. lentes propiedades antimicrobiales. Además de un amplio espectro antibacterial, que comprende los gérmenes grampositivos y gramnegativos, muestran además efectos antimicóticos, actúan por lo tanto contra las microbacterias y hongos. Debido a estas propiedades son, por ejemplo, excelentemente adecuados para el tratamiento de infecciones de la piel. El espectro de
10. eficacias extraordinariamente amplio incluye así un amplio campo de aplicación.

- El efecto antibacterial se comprueba en el ensayo de dilución de tubitos y en el ensayo de dilución de agar según métodos standard. Aquí se determinan las concen-
15. traciones inhibitoras mínimas contra representantes característicos de los grupos de gérmenes más importantes. En el ensayo de dilución de agar se adicionan las sustancias a comprobar al medio de agar inyectado con los gérmenes de ensayo
20. en concentraciones escalonadas. La incubación se efectúa a 37°C, el enjuiciamiento se hace después de 24 horas. En el ensayo de dilución de tubitos se efectúa la incubación asimismo a 37°C, la lectura se hace sin embargo ya después de 18 horas. En el ensayo se incluyeron también los gérmenes difi-
25. ciles de influenciar, tales como las bacterias *Pyocyanus* y *Proteus*, así como las *Clebsiellas*, *enterococos* y los *estafilococos* resistentes a la penicilina.

- La comprobación antimicótica se efectuó en el ensayo de dilución de agar contra distintos dermatofitos, hongos de la levadura y del moho. También aquí se agre-
- 30.

376016

29



garon las sustancias de ensayo al medio de agar en concentraciones escalonadas.

5. La incubación se efectúa a 25°C, la evaluación después de 15 días. Se determinaron asimismo la concentración de inhibición mínima.

10. Los compuestos de la presente invención se pueden elaborar junto con la mayoría de los adyuvantes y/o excipientes usuales para la forma de aplicación deseada. En la selección de los aditivos se habrá de tener solamente en consideración la naturaleza de las nuevas sustancias activas como azidas orgánicas, por lo que, por ejemplo, los aditivos fuertemente básicos o fuertemente ácidos se habrán de debilitar mediante sustancias tampón. En la formulación se debieran evitar en lo posible las temperatura elevadas.

15. Para su empleo como agentes repelentes de los insectos se pueden elaborar los compuestos de la presente invención tanto a preparados cosméticos como también a preparados industriales. El contenido en sustancia activa de tales preparados se encuentra por lo general entre un 0,2 y un 70 %, preferentemente entre un 0,5 y un 40 %. Naturalmente se pueden combinar las sustancias activas, en caso necesario, también con agentes repelentes de insectos conocidos. Como preparados cosméticos entran especialmente en consideración las emulsiones, las cremas, los aerosoles o los lápices protectores contra insectos. Para ello sirven como sustancias adicionales las empleadas usualmente para la preparación de cosméticos. Como disolventes entran por ejemplo en consideración el agua, el etanol, el isopropanol, el propilenglicol, la glicerina, el diclorometano y la acetona. Como materiales excipiente y/o de carga se pueden emplear los hidrocarburos de

20.

25.

30.



376016

- parafina, tales como el aceite de parafina viscoso, la vaseli-
na y la parafina dura; los alcoholes grasos, tales como el
alcohol cetílico, el alcohol estearílico y el alcohol ce-
tilestearílico; los aceites grasos; los ésteres de glicerina
5. con uno, dos o tres ácidos grasos, que según la constitución y
el grado de sustitución son sólidos, en forma de ungüentos o
líquidos; otros ésteres del ácido graso, tales como el monoee-
tearato de propilenglicol; las sustancias naturales y parcial-
mente sintéticas, tales como la estearina, la ceresina, la
10. cera de abejas y el esperma de ballena; los esponjadores en
frío, tales como el estearato de aluminio; los agentes espe-
sadores tales como el éter de celulosa y la lana de colodión.

- Como emulsionantes se pueden emplear los
anionactivos, tales como, por ejemplo, el cetilestearilsulfa-
to sódico, el laurilsulfato sódico y los jabones alcalinos de
15. los ácidos grasos elevados, pero también los no ionogénos,
tales como la colessterina, el colestanol, el alcohol de la
cera de lana, el éter y el éster del ácido graso, así como los
productos polioxietilados.

20. Para fines industriales se pueden emplear
los nuevos compuestos en pinturas, en agentes de pulimento,
o de limpieza así como en los agentes de impregnación para
fibras textiles, láminas y materiales de embalaje. Aquí se
pueden emplear teniendo en consideración el caracter azida de
25. los nuevos compuestos, todos los productos de base, relleno
y aditivos usuales.

30. Para el empleo en medios antimicrobiales
entran en primer lugar en consideración los preparados tópi-
cales, es decir, por ejemplo, las cremas, los ungüentos, los
polvos, las lociones y las emulsiones. También aquí se pueden

376016



- emplear las sustancias vehiculo y adyuvantes usuales que, ante todo, han de demostrar una suficiente compatibilidad con la piel. Por ejemplo sean mencionados: los aceites vegetales, los alcoholes bencílicos, los polietilenglicoles, la gelatina, la lactosa, la fécula, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina. Los preparados pueden estar esterilizados y mezclados con adyuvantes, tales como agentes de lubricación, conservación, estabilización y humectación, salca para regular la presión osmótica, sustancias tampón así como colorantes y/o aromatizantes.

- Los nuevos agentes, que contienen las sustancias activas en concentraciones de un 0,05 hasta un 5 % or peso, se emplean en la forma usual en todas las indicaciones en las cuales están presentes o son de esperar afecciones bacteriales y/o micóticas, por ejemplo, piодermias, foliculosis, heridas infectadas y quemaduras, dermatosis inflamables y alergicas. Los preparados se aplican varias veces al día en capa delgada sobre las zonas de la piel enfermada. La frecuencia de la aplicación depende de la clase y gravedad de la afección.

Ejemplos

A: Preparación de los azidoisotiazoles

Ejemplo 1

- A una solución de 71,6 g de 3,5-dicloroisotiazol-4-carbonitrilo en 400 cc de dimetilformamida se gotteas, bajo agitación y enfriamiento, una solución de 26,0 g de azida de sodio en 80 cc de agua de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepase los 40°C. Después se enfría a 0°C, se sigue agitando aún durante media hora,



376016₂₉ ENE. 1970

se introduce y agita en 400 cc de agua de hielo y el producto que así se precipita, se aspira. Después de recrystalizar en etanol funde el 3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo, así obtenido, bajo descomposición a 86 - 88°C.

5. En forma análoga se obtiene:
el 3-bromo-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo; cristales amarillo claro, descomposición a partir de 62°C.

Ejemplo 2

- a) 404 g de 3,5-di(metiltio)-isotiazol-4-carbonitrilo se hierven en 3,5 l de etanol con 260 g de hidrato de hidrazina al 80 % durante 6 horas bajo reflujo y a continuación se deja reposar durante la noche. Se aspira entonces el material de partida cristalizado, sin reaccionar y el filtrado se introduce y agita en 20 l de agua. El producto cristalino precipitado se aspira, se seca, se suspende en 500 cc de benceno y se vuelve a aspirar. Queda el 3-metiltio-5-hidrazino-isotiazol-4-carbonitrilo puro de p.f. 171-173°C.
10. 61 g de 3-metiltio-5-hidrazino-isotiazol-4-carbonitrilo se suspenden en 500 cc de ácido acético glacial. Bajo agitación y enfriamiento con agua de hielo se gotea una solución de 27,2 g de nitrito sódico en 120 cc, de agua de manera que la temperatura se mantenga entre 20 y 25°C. A continuación se sigue agitando durante 15 minutos, se vierte en 500 cc de agua de hielo y el material precipitado se aspira.
15. El 3-metiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo así obtenido se recrystaliza en isopropanol; p.f. 98-100°C.

En forma análoga se obtienen:

- 3-metilsulfonyl-5-azido-isotiazol-carbonitrilo, p.f. 128-130°C;
30. 3-metilsulfinilo-5-azido-isotiazol-4-car-

376016



bonitrilo, p.f. 108-114°C;

3-etiltio-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo

p.f. 54-56°C;

3-etilsulfonil-5-azido-isotiazol-4-carbo-

5. nitrilo, descomposición a partir de 95°C;

3-n-propiltio-5-azido-isotiazol-4-carboni-

trilo, p.f. 28-30°C;

3-n-propilsulfonil-5-azido-isotiazol-4-

-carbonitrilo, descomposición a partir de 91°C;

10.

3-isopropiltio-5-azido-isotiazol-4-carbo-

nitrilo, p.f. 60-62°C;

3-isopropilsulfonil-5-azido-isotiazol-4-

-carbonitrilo, descomposición a partir de 102°C;

3-n-amiltio-5-azido-isotiazol-4-carboni-

15.

trilo, aceite amarillo, no destilable;

3-n-hexiltio-5-azido-isotiazol-4-carboni-

trilo, aceite amarillo, no destilable;

3-n-octiltio-5-azido-isotiazol-4-carboni-

trilo, aceite amarillo, no destilable;

20.

3-n-dodeciltio-5-azido-isotiazol-4-carbo-

nitrilo, aceite amarillo, no destilable;

3-benciltio-5-azido-isotiazol-4-carboni-

trilo, p.f. 94-95°C;

3-(2-feniletiltio)-5-azido-isotiazol-4-

25.

-carbonitrilo;

3-(2-clorobenciltio)-5-azido-isotiazol-

-4-carbonitrilo, p.f. 94-95°C;

3-(4-clorobenciltio)-5-azido-isotiazol-

-4-carbonitrilo, p.f. 64-67°C;

30.

3-(3,4-diclorobenciltio)-5-azido-isotiazol-

376016



-4-carbonitrilo, p.f. 84-86°C;

3-(4-nitrobenziltio)-5-azido-isotiazol-4-
-carbonitrilo, descomposición 97-104°C.

- b) 32 g de 5-amino-3-cloro-isotiazol-4-
5. -carbonitrilo se introducen y agitan en una mezcla de 200 cc de ácido acético glacial y 20 cc de H_2SO_4 concentrado y se diazota con una solución de 14 g de $NaNO_2$ en 40 cc de agua. Después de 15 minutos se le añade, a la solución fría como el hielo, una solución de 14 g de NaN_3 en 30 cc de agua. Después
10. de agitar durante varias horas ha terminado el desarrollo de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrae varias veces con éter. La fase etérica se lava con solución de bicarbonato sódico y agua. Después de secar con Na_2SO_4 se evapora el éter en vacío y el residuo se recristaliza en iéo-propanol con lo
15. que se obtiene el 3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo del p.f. 87°C (descomposición).

B: Formulaciones para repeladores de insectos

Los porcentajes indicados son porcentos

20. en peso.

Ejemplo 3

Líquido pulverizable

5 % de 3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbo-
nitrilo

25. 95 % de isopropanol

Ejemplo 4

Crema protectora contra los insectos

4 % de 3-metiltio-5-azido-isotiazol-4-
-carbonitrilo

30. 71 % de solución acuosa de celulosa metilica (al 3 %)



376016

25 % de alquilcarboxilato de polietilenglicol.

glicol.

Ejemplo 5

Aerosol protector contra los insectos

5.

5,0 % de 3-etiltio-5-azido-isotiazol-4-

-carbonitrilo.

0,5 % de lana de colodio altamente viscosa.

sa.

0,5 % de aromatizante

10.

94 % de diclorometano

Esta solución se llena, junto con igual cantidad de un gas propulsor de 50,0 % de diclorodifluormetano, 25,0 % de triclorofluormetano y 25,0 % de mezcla técnica de propano-butano (gas líquido), en un pulverizador aerosol.

15.

Ejemplo 6

Laca repeledora de los insectos

35,0 % de resina de alquilfenol-formaldehído.

14,0 % de aceite de linaza

20.

14,0 % de aceite de madera

1,2 % de secante

2,0 % de 3-(3,4-diclorobenciltio)-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo

33,8 % de benzina de laca

25.

Ejemplo 7

Pintura para pared repeledora de insectos

20,0 de dispersión de acetato polivinílico (al 50 %, libre de reblandecedor)

6,0 % de dispersión de acetato de polivinilo (al 50 %, con un reblandecedor)

30.

nilo (al 50 %, con un reblandecedor)

376016



- 5. 3,0 % de 3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo
- 7,0 % de etanol
- 35,0 % de creta
- 5,0 % de dióxido de titanio
- 2,0 % de solución acuosa de celulosa metilica (al 4 %)
- 22,0 % de agua

C: Formulaciones para agentes antimicrobiales

10.

Ejemplo 8

Polvos

- 15. Lactosa esterilizada se mezcla con 3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo de partícula finísima a un preparado al 0,25 %

Ejemplo 9

Crema

- 20. 3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo 0,3 %
- Alcohol cetílico 9,0 %
- Aceite de parafina viscoso 3,0 %
- Monoestearato de glicerina 2,0 %
- Monoestearato de propilenglicol 2,0 %
- Glicerina 2,0 %
- Acido silícico de partícula finísima 0,1 %
- 25. Vaselina 9,5 %
- Sorbitanmonopalmitado polioxietilénico. 30,0 %
- p-hidroxibenzoato de metilo 0,07 %
- p-hidroxibenzoato de propilo 0,03 %
- Propilenglicol 3,0 %
- 30. Agua 39,0 %



376016

Ejemplo 10

Unguento

	3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,25 %
	Alcohol cetílico	3,0 %
5.	Grasa de lana, anhidro	1,0 %
	Aceite de parafina, viscoso	15,0 %
	Vaselina blanca	81,0 %

Ejemplo 11

Crema

10.	3-metilico-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,5 %
	Mezcla de alcohol cetílico y octadecílico	9,0 %
	Vaselina blanca	32,0 %
	Aceite de parafina viscoso	3,0 %
15.	Aceite neutro, de baja viscosidad a base vegetal (mezcla de triglicéridas)	2,0 %
	Monopalmitato de polioxietilensorbitano	6,0 %
	Monoestearato de glicerina	3,0 %
	Acido sórbico	0,2 %
20.	Aceite de perfume	0,01 %
	Acido silícico de partículas finísimas	0,25 %
	Glicerina	5,0 %
	Agua	39,0 %

Ejemplo 12

25.

Loción

	3-cloro-5-azido-isotiazol-4-carbonitrilo	0,3 %
	Aceite de parafina viscoso	10,0 %
	Etanol	2,0 %
30.	Glicerina	1,0 %

376016



Propilenglicol	2,0 %
Acido sórbico	0,15 %
Poliglicoléter de alcohol graso	2,0 %
Mezcla de alcohol cetilstearílico, cetilostearil-	
5. sulfato de sodio y emulsivo no ionógeno	0,5 %
Aceite de perfume	0,01 %
Agua	82,0 %

NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza
10. 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 principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania Nº P 19 04 241,2 de 29 de enero de 1969,
15. accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OB-
20. TENCION DE AZIDISOTIAZOLES, caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la obtención de azidoisotiazoles de fórmula I



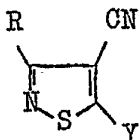
en la que R significa halógeno, SR¹, SOR¹ ó SO₂R¹ y R¹ significa alquilo recto o ramificado con un máximo de 12 átomos de carbono o un resto de bencilo o feniletilo, que en el núcleo pueden estar sustituidos por NO₂ y/o halógeno, caracteri-

30.

376016



zado porque a) un compuesto de fórmula II



II

en la que Y significa halógeno, preferentemente cloro o bromo, un catión diazoico se hace reaccionar con un azida de metal, preferentemente azida de sodio en disolventes polares, o b) un compuesto de fórmula II, donde sin embargo Y significa el grupo hidrazino, se diazota en solución ácida.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con el azida de metal se efectúa a 0 hasta 50°C.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados porque la reacción con el azida de metal se efectúa al menos en un disolvente del grupo compuesto de agua, alcoholes alifáticos inferiores, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, dioxano y tetrahidrofuran.

4.- Procedimiento para la obtención de azidoisotiazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

29 ENE. 1970

MERCK-ANLAGEN-GESELLSCHAFT mbH.

I. GOMEZ ACEBO Y MODEI

a. Firmador: E. Hernández Ruiz