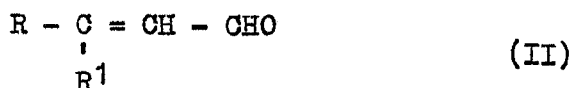




301481

5. donde R es un grupo alquílico con 3 a 9 átomos de carbono y R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, siendo el número total de átomos de carbono en R y R¹ de 3 a 9.

Los compuestos de este invento se preparan condensando un aldehído alifático alfa,beta-insaturado, de la fórmula general



10. donde R y R¹ tienen el significado que se ha expuesto antes,

con tiosemicarbazida, de preferencia en un disolvente apropiado, a temperatura elevada. Los compuestos se precipitan con el enfriamiento.

15. Se ha comprobado que las tiosemicarbazonas insaturadas de este invento poseen propiedades antimicrobianas superiores. Esto resulta sorprendente en vista del hecho de que las correspondientes tiosemicarbazonas saturadas carecen de toda eficacia o bien tienen eficacia mucho menor en este aspecto.

20. Todos los compuestos de este invento, salvo la tiosemicarbazona del 5,9-dimetil-2-decenal-1, han resultado ser sólidos de color blanco hasta amarillo pálido. La tiose-



micarbazona del 5,9-dimetil-2-decenal-1 se ha preparado en forma de un líquido viscoso y pálido a la temperatura ambiente de la sala, hirviendo a 101°C bajo presión de 2 mm de mercurio, con descomposición. Todos los nuevos compuestos son relativamente insolubles en agua (menos de 1% en agua a 80°C), pero son solubles en los disolventes orgánicos comunes, como el alcohol etílico y la acetona.

Los compuestos de este invento pueden usarse en una variedad de maneras, para aprovechar sus propiedades antifungosas y antibacterianas. Por ejemplo, se los puede usar como conservadores para diversos materiales, tales como telas, pinturas, cuero, plásticos, etc. Los nuevos compuestos pueden usarse también en preparados farmacéuticos para el tratamiento de las infecciones fungosas y bacterianas de la piel.

A fin de ilustrar este invento, se dan los ejemplos que siguen, los cuales muestran la preparación y el ensayo de los compuesto de este invento:

Se disolvió tiosemicarbazida (9,1 g, 0,1 mol), con baño de vapor, en 100 cc de alcohol al 50% que contenían 6,0 cc de ácido acético. Se decantó la solución caliente y se añadió, agitando, 0,1 mol de un aldehído insaturado, del tipo citado antes, en 20 cc de alcohol. Se calentó el material en el baño de vapor (90°C aproximadamente) durante 30 minutos, con agitación periódica y luego se enfrió despacio hasta la temperatura ambiente de la sala (25°C aproximadamente). La tiosemicarbazona deseada se precipitó con el enfriamiento. Se la filtró y se la recristalizó a partir de alcohol al 50%.



Nº del ejemplo	aldehido usado	R	R ¹	M.P. (°C)
1	n-2-hexenal-1	n-propil	H	103-104
2	n-2-heptenal-1	n-butil	H	90-91
3	n-2-octenal-1	n-amil	H	74-74,5
4	n-2-nonenal-1	n-hexil	H	73-74
5	n-2-decenal-1	n-heptil	H	85-86
6	n-2-undecenal-1	n-octil	H	78-79
7	n-2-dodecenal-1	n-nonil	H	89,5-91
8	5,9-dimetil-2-decenal-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{CHCH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	H	Hierve a 101°C/2 mm de Hg (descomposición)
9	3-metil-2-octenal-1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	CH_3	118-120
10	3-metil-2-nonenal-1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	CH_3	122-124
11	3,3-diisobutil-acroleina	isobutil	isobutil	92-94
12	3-metil-2-decenal-1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$	CH_3	143-144
13	3-etil-2-octenal-1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	C_2H_5	122-123
14	3,5-dimetil-2-hexenal-1	$(\text{CH}_3)_2\text{CH CH}_2$	CH_3	153-155

301481

26



Las propiedades antimicrobianas de los compuestos de este invento se determinaron mediante la técnica de dilución en agar, empleando los siguientes organismos de ensayo:

5. *Sthyllococcus aureus* (S.a.) ATCC 6538
Trichophyton mentagrophytes (T.m.)
Aspergillus niger (A.n.)
Staphylococcus epidermidis (S.e.) ATTC 155
Bacillus subtilis (B.s.) ATTC 9372
Microsporum audouini (M.a.) ATTC 11347.

10. Se prepararon en alcohol diluciones de los compuestos, en doble serie, y se añadieron porciones alícuotas de 0,2 cc de cada dilución a tubos de agar fundido de 20 cc. Se mezcló completamente el contenido de los tubos y se le vertió en cajas de Petri estériles. Para las bacterias se empleó agar con extracto de dextrosa y triptona, y para los mohos, agar-dextrosa de Sabouraud.

20. Las inoculaciones bacterianas consistieron en la dilución con 1-100 de agua destilada de un cultivo de 24 horas a 35° en caldo de soja y triptona. Las inoculaciones de mohos consistieron en una suspensión conidial del desarrollo superficial de un cultivo sesgado de siete días del organismo en 20 cc de agua destilada. Las placas se inocularon añadiendo una gota (0,007 cc) de la inoculación a la superficie de los medios de agar endurecidos, con ayuda de un dispensador Accu-Drip (Scientific Products, Flushing, L.I.N.Y.).
25. Las placas inoculadas se incubaron a 35° para los ensayos bacterianos, y a 30° para los mohos. El examen de las placas en busca de la presencia de desarrollo se hizo



después de periodos de incubación de 48 horas para las bacterias y de 14 días para los mohos.

Los resultados en la Tabla II.

TABLA II - ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS
TIOSEMICARBAZONAS

5. Concentración mínima en mcg/cc, que inhiben por completo el desarrollo del organismo

Compuesto del ejem- plo nº	S.a.	T.m.	A.a.	S.e.	B.s.	M.a.
1	25,0	50,0	25,0	25,0	50,0	50,0
2	50,0	25,0	10,0	50,0	100,0	50,0
3	6,25	25,0	2,0	6,25	12,5	12,5
4	3,12	6,25	2,0	3,12	6,25	3,12
5	0,78	1,56	2,0	0,78	1,56	1,56
6	0,78	3,12	2,0	0,78	0,78	3,12
7	0,39	100,0	10,0	0,39	0,78	100,0
8	1,56	100	5,0	1,56	1,56	12,5
9	6,25	12,5	20,0	6,25	6,25	12,5
10	6,25	100	5,0	3,12	3,12	12,5
11	6,25	100	30	3,12	1,56	25,0
12	1,56	100	100	1,56	1,56	100,0
13	6,25	25	100	6,25	12,5	12,5
14	25,0	100	100	12,5	25,0	50,0

191481

26 J



Se comprobó que los compuestos de los ejemplos Nos. 3, 4 y 5 tienen también actividad bactericida específica contra el *Streptococcus haemolyticus*.

5. Como comprenderán los expertos en la materia, no pueden darse indicaciones fijas respecto a las proporciones que deben usarse de los nuevos compuestos para obtener la acción antimicrobiana. La cantidad de compuesto variará, entre otras cosas, según el compuesto utilizado, la composición con que se use (es decir, pintura, cuero, plástico, etc.)
10. y el organismo contra el cual se desee protección. Se cree que los expertos de la materia serán capaces de utilizar los compuestos de manera práctica, a la luz de la información que precede. No obstante, a continuación se dan ejemplos específicos que contienen indicaciones y resultados en relación
15. con la eficacia antifungosa de algunos de los compuestos de este invento en las pinturas y el cuero.

20. Para aplicación en una pintura con un vehículo de acetato de polivinilo, se incorporaron a la pintura los compuestos de los ejemplos 1 a 6, en concentración de 0,5% en peso. Se aplicó la pintura a las dos caras de un papel de filtro, que luego se secó al aire. Una pulgada cuadrada del papel revestido se depositó sobre agar nutritivo en cajas de Petri, se inoculó con *Aspergillus niger* y se incubó a 30°C. Al cabo de 7 días, se examinaron las muestras en
25. busca de la presencia de desarrollo y se las comparó con una muestra testigo del papel revestido que no tenía ningún compuesto añadido a la pintura.

Se comprobó que, aunque la muestra testigo mostraba intenso desarrollo, las muestras que contenían los compuestos

26 JUN.



301481

5. de este invento presentaban un poco o ningún desarrollo. Específicamente, las muestras con los compuestos de los ejemplos 1 a 4, inclusive, no representaban ningún desarrollo del organismo y tenían una zona de inhibición en torno a la muestra; la muestra que contenía el compuesto del ejemplo 5 manifestaba tan sólo unos vestigios de desarrollo; y la muestra que contenía el compuesto del ejemplo 6, presentaba solamente ligero desarrollo.

10. Los compuestos de los ejemplos 1 a 6 se compararon también con una muestra testigo para comprobar la eficacia en el cuero. Unas muestras de cuero de curtido vegetal se inmergieron en soluciones de 0,2% en peso de los compuestos en alcohol, y se secaron luego al aire. Las muestras de cuero tratado y una muestra no tratada se depositaron sobre agar nutritivo en cajas de Petri, se inocularon con *Aspergillus niger* y luego se incubaron a 30°C. Al cabo de un período de incubación de 7 días se examinaron las muestras para
15. comprobar el desarrollo.

20. La muestra testigo mostró intenso desarrollo, pero las muestras tratadas con los compuestos de este invento, o bien no mostraron ningún desarrollo (ejemplos 1 y 2) o bien sólo ligero desarrollo (ejemplos 3 a 6).

25. Lo que antecede ilustra la práctica de este invento, pero éste no debe quedar limitado por ello, sino que ha de definirse tan ampliamente como sea permisible en vista de la práctica anterior y limitado únicamente por las reivindicaciones anexas.



301481

2. Procedimiento para la preparación de tiosemicarba-
zonas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria
que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una
sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspon-
diente.

Madrid, a 26 de Junio de 1964

p.a.

JAIME ISERN

p. p.