

34897

P.- 36.808

AHR Case 128

Memoria descriptiva

NOV 1968



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad / ~~estadounidense~~ norteamericana

con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia,
Estados Unidos de América

por: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO
SELECCIONADO DEL GRUPO QUE CONSISTE EN 2-ALQUENIL-
2-TIOSEUDOURA" (Clase Internacional C07c)

=====



La presente invención se refiere a halogenhidra-
tos de 2-alquenil-2-tioseudoureas, más comúnmente denomi-
nados halogenuros de alquenil-isotiouronico que tienen -
actividad antimicrobiana útil y a métodos para fabricar-
los.

5

Los halogenhidratos de 2-alquil-2-tioseudourea
previamente conocidos que poseen actividad antibacteriana
fueron descritos por Bandelin y Tuschhoff [J. Am. Chem.
Soc. 74, 4271 (1952)]⁷. La patente británica No. 727.310
describe varias 2-alquil-2-tioseudoureas y sus sales por
adición de ácido que son efectivas contra los hongos pa-
rásitos de las plantas. En un trabajo anterior se descu-
brió que los halogenhidratos de 2-alquil-2-tioseudoureas
tienen actividad antiprotozoaria in vitro e in vivo [Vo-
livi, Stubbs, y Ercoli, Antibiotics and Chemotherapy, VI,
603 - 606 (1956); de Jimenez y Ercoli, Experimental Para-
sitology, XVII, 302 - 308 (1965)]⁷, Bandelin y Tuschhoff
reportaron que sus compuestos eran efectivos contra Sta-
phylococcus aureus y Eberthella Typhi. Las 2-alquil-2-
tioseudoureas cuando se probaron en la forma de sus sales
halogenhidrato, a saber, los cloruros, bromuros y yodu-
ros, mostraron los mismos efectos antibacterianos o sola-
mente una ligera variación de ellos.

10

15

20

25

30

Se ha descubierto que la presencia de una sola
ligadura en la cadena alquilo de 9 a 14 átomos de carbono
mejorará la actividad antibacteriana y antifungal y la -
eficacia terapéutica de los compuestos de halogenhidrato
de 2-alquenil-2-tioseudourea sobre sus halogenhidratos -
de 2-alquil-2-tioseudourea correspondientes, y contraria-
mente a las enseñanzas del arte anterior, las 2-alquenil-



2-tioseudourea de cadena larga en la forma de sus yodhi-
dratos son mucho más efectivos que los bromhidratos co-
rrespondientes y los clorhidratos correspondientes. Así,
la presente invención involucra el descubrimiento de los
5 halogenhidratos de 2-alkenil-2-tioseudourea como agentes
antibacterianos y antifungales efectivos y el descubri-
miento adicional de que el yodhidrato de 2-undecenil-2-tio-
seudourea tiene una capacidad terapéutica notablemente -
sorprendente sobre otros compuestos en este campo.

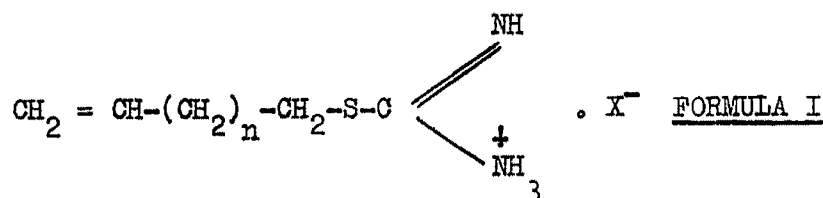
10 Los compuestos novedosos de la presente inven-
ción además, se adaptan adicionalmente bien en el campo
de los cosméticos y de los productos de tocador. La in-
clusión de los compuestos novedosos de la presente, parti-
cularmente los halogenhidratos de 2-undecenil-2-tioseudo-
15 urea, en preparaciones cosméticas y agentes limpiadores,
aún a concentraciones relativamente bajas, por ejemplo,
en la forma de cremas, lociones y líquidos, ejerce efec-
tos favorables que acompañan una disminución de los micro-
organismos en la superficie del cuerpo, particularmente
20 desde el punto de vista del olor corporal. Además, las -
preparaciones tales como jabones, tanto líquidos como só-
lidos que contienen uno o más de los compuestos de esta
invención como ingredientes activos, poseen propiedades
antifungales y/o antibacterianas que son altamente con-
25 venientes y tienen aplicación útil, por ejemplo, en el
baño para evitar los desórdenes tales como las infeccio-
nes de la piel provocadas por estafilococos. Las prepara-
ciones cosméticas que contienen halogenhidratos de 2-un-
decenil-2-tioseudoureas también son útiles como adyuban-
30 tes en el tratamiento de la eczema, la seborrea, el acné



y ciertas infecciones de la piel del cuero cabelludo, y similares.

Otra ventaja de la presente invención reside -
en su actividad combinada antibacteriana y antifungal.
5 Las dos actividades no coexisten normalmente al grado de-
mostrado aquí, a menos que los compuestos sean generalmente
venenosos para los organismos protoplásmicos.

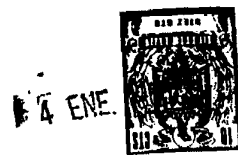
Los agentes antimicrobianos novedosos de la -
presente invención están ilustrados por la siguiente fórmu-
10 mula:



15 en donde n es un entero positivo de 6 a 11 inclusive,
y X^- es un anión no tóxico.

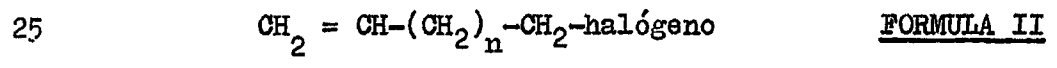
Los aniones usuales farmacéuticamente acepta-
bles pueden ser empleados con los compuestos de alqueni-
20 lo de esta invención. Sin embargo, son de particular im-
portancia los halogenuros, y dentro de este grupo, el -
anión yoduro es de la mayor importancia debido a su capa-
cidad para incrementar la actividad terapéutica a un gra-
do inusitadamente elevado.

25 Otros aniones representativos no tóxicos que
se identifican por " X^- ", incluyen los aniones usuales far-
macéuticamente aceptables, tales como nitrato, sulfato,
benzoato, acetato, tartrato, maleato, fumarato, ascorba-
to, o similares, siendo el anión ya sea de naturaleza or-
30 gánica o no orgánica.

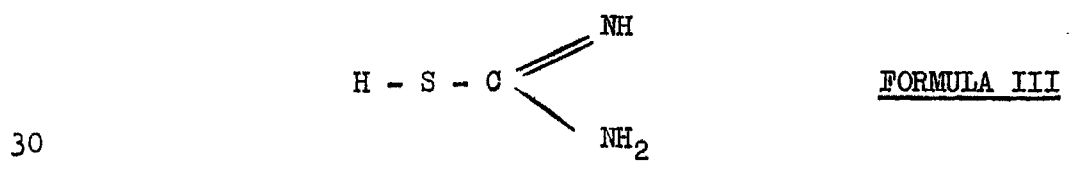


Los compuestos empleados como agentes microbia-
 nos, de tal manera, son las sales por adición de ácido de
 las 2-alquenil-2-tioseudoureas como se verá más fácilmen-
 te de la fórmula anterior. Estas sales se forman fácilmen-
 te tratando la base libre correspondiente con el ácido -
 apropiado. Aunque se prefieren las sales no tóxicas, pue-
 de prepararse cualquier sal para usarse como intermedia-
 rio químico, como en la preparación de otra sal por adi-
 ción de ácido. Los compuestos básicos libres de la fórmu-
 la I pueden convertirse convenientemente a sus sales por
 adición de ácido mediante reacción de la base libre con
 el ácido seleccionado, de preferencia en un solvente or-
 gánico inerte con respecto a los reactivos y al producto
 de reacción, bajo las condiciones de la reacción, en cuyo
 caso la sal se separa ordinariamente en forma directa o
 puede recuperarse convencionalmente mediante concentra-
 ción de la solución o similares. Las sales por adición
 de ácido también pueden prepararse disolviendo la base li-
 bre en una solución acuosa que contiene el ácido apropia-
 do y aislando la sal, evaporando la solución.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse
 haciendo reaccionar cantidades equimolares de un halo-
 genuro de alqueno de la fórmula:



en donde n tiene el valor dado antes, con tiourea:

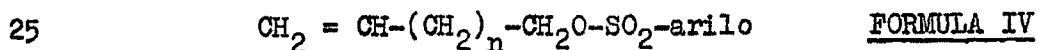




en un solvente orgánico al reflujo tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etanol, isopropanol, o similares o cantidades equimolares del halogenuro de alqueno y la tiourea pueden hacerse reaccionar entre sí sin solvente a 130 - 140°C. El producto, 2-alquenoil-2-tioseoudourea, se separa por enfriamiento como su sal por adición de ácido halogenhidrato, el halogenhidrato correspondiente al halógeno presente en el reactivo halogenuro de alquenoil. Para la preparación de una sal por adición de ácido diferente, se basifica una solución acuosa del halogenhidrato de 2-alquenoil-2-tioseoudourea y la base libre se separa y se purifica por medios convencionales como cristalización, destilación o similares. La base libre así aislada y purificada puede convertirse a la sal por adición de ácido deseada.

Como un aspecto adicional, los yodhidratos de 2-alquenoil-2-tioseoudourea pueden prepararse fácilmente a partir de los bromhidratos correspondientes tratando una solución acuosa caliente del bromhidrato con yoduro de hidrógeno concentrado o tratando una solución caliente acetónica del bromhidrato con yoduro de sodio.

En un segundo procedimiento alternativo, un éster arilsulfonato IV:



de un alcohol alquenoílico en donde n es como se definió antes, preparado mediante procedimientos usuales de laboratorio mediante la reacción de un alcohol alquenoílico con un cloruro de arilsulfonilo, se hace reaccionar con



tiourea en un solvente orgánico, por ejemplo, en tolueno. La solución orgánica que contiene la mezcla de reacción se lava con agua para separar el subproducto ácido aril-sulfónico y la capa toluénica seca se concentra. La 2-al-
5 quenil-2-tioseudourea residual cruda se purifica por medios convencionales tales como cristalización o destilación.

Los resultados experimentales indican que los compuestos de la presente poseen propiedades biológicas inusitadamente, buenas. Por ejemplo, el yodhidrato de -
10 2-undecenil-2-tioseudourea tiene una actividad superior contra los organismos gram-negativos (*Escherichia Coli*) en comparación con la estreptomycin. La evaluación comparativa contra *Escherichia Coli* da un punto final de -
15 0,4 microgramo/ml. para el yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea y 12,8 microgramo/ml. para la estreptomycin, que es específicamente activa contra los organismos gram-negativos. Además, el yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea es tan activo como la penicilina contra los
20 organismos gram-positivo (*Staphylococcus aureus*). Además, las propiedades antibacterianas antes mencionadas están acompañadas por actividades antifungales. En general, la actividad antifungal no está presente en compuestos que tienen dicho efecto antibacteriano elevado a menos que
25 sean venenos protoplásmicos generales. Además, los agentes antifungales conocidos no poseen actividad antibacteriana de gran significado.

La actividad más pronunciada del yodhidrato del 2-undecenil-2-tioseudourea, en la posición al bromhidrato
30 de 2-undecenil-2-tioseudourea, se ilustra mediante las -



cifras de actividad obtenida cuando las dos sales se prueban contra varios análisis.

CONCENTRACION MINERAL EFECTIVA EN MICROGRAMO/ML.

5

Organismo	bromhi drato	yodhi drato	incremento en % de la efectividad del yoduro
Escherichia Coli	5,8	0,4	1450
Staphylococcus aureus	11,5	0,2 - 0,4	5756 - 2875
10 Candida albicans	11,5	0,62	1532

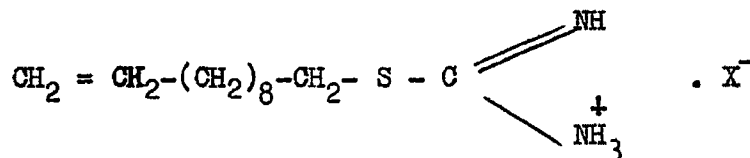
15

El yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea - ejerce una actividad antifungal elevada no solamente con tra Monilia (Candida Albicans) sino además contra otros hongos patógenos para los humanos, a saber, Trychophyton y Microsporium. Un agente terapéutico que posee un grado tan elevado de actividad antibacteriana y antifungal tiene la ventaja de no destruir selectivamente una parte de la flora que favorece el desarrollo de la otra, como en el caso de los agentes antibacterianos y antifungales espe- cíficos, respectivamente.

20

25

El método preferido para tratar las infecciones bacterianas y fungales de acuerdo con el método de la - presente invención, involucra el tratamiento con halogen- hidratos de 2-undecenil-2-tioseudourea que tiene la fór- mula estructural:





especialmente cuando X^- representa ion bromuro o ion yoduro, y aún más especialmente cuando el compuesto se prepara y se administra tópicamente.

5 La descripción de la invención, por consiguiente, se efectúa ahora con énfasis especial sobre el bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea y el yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea, entendiéndose que los principios y prácticas o formas de administración involucradas son aplicables a los demás compuestos de la fórmula señalada primeramente en lo que antecede.
10

EJEMPLO 1

Bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea

Una solución de 11-bromo-1-undeceno (25 gramos = 0,180 mol) en 75 ml. de etanol al 95%, se agita al
15 reflujo contiourea (8,22 gramos = 0,180 mol) durante 3 horas. La solución resultante se concentra a aproximadamente un tercio de su volumen y se enfría. El sólido así producido se recristaliza varias veces en una solución de isopropanol-éter isopropílico para producir 27 g.,
20 que funden a 89 - 90,5°C. El rendimiento del material - purificado es de alrededor de 80%.

Análisis calculado para: $C_{12}H_{25}N_2S_1Br_1$:

C, 46,59; H, 8,147; N, 9,06; Br, 25,84

Encontrado : C, 46,67; H, 8,27; N, 9,05; Br, 25,66
25 25,79



EJEMPLO 2

Yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea

Método A

5 Se disuelve bromhidrato de 2-undecenil-2-tio-
seudourea (55 gramos = 0,178 mol) en 200 ml. de agua ca-
liente y se trata con HI concentrado hasta que no se pro-
duzca precipitado cuando se añade una gota de ácido. El
enfriamiento prolongado produce un sólido cristalino que
después de un tratamiento con carbón para separar impure-
10 zas, funde a 65,5-68°C., después de secar 72 horas a -
35°/0,3 mm. El rendimiento mediante este método es aproxi-
madamente de 85%.

Método B

15 Se disuelve bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseu-
dourea en acetona caliente y se trata con un equivalente
de NaI que produce una precipitado pesado de NaBr. Se eva-
pora la acetona y el residuo se recoge en un volumen mí-
nimo de agua caliente, se trata con carbón, se filtra y
se enfría durante varias horas. El sólido así producido
20 es idéntico al producido mediante el Método A y los ren-
dimientos son aproximadamente iguales.

Análisis calculado para: $C_{12}H_{25}N_2S_1I_1$:

: C, 40,45; H, 7,07; N, 7,86; I, 35,62

Encontrado : C, 40,96; H, 7,04; N, 8,01; I, 36,48
36,58

25

EJEMPLO 3

Bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea

18.12.67



Una solución de 34,0 gramos (0,2 mol) de alcohol undecenílico en 100 ml. de tolueno seco se añade a gotas a una suspensión agitada de 7,8 gramos (0,2 mol) de amida de sodio en 150 ml. de tolueno seco. La temperatura del recipiente se mantiene por debajo de 35°C. durante la adición. La temperatura del recipiente se disminuye a 5°C. y se añade a gotas una solución de 35,3 gramos (0,2 mol) de cloruro de bencensulfonilo en un volumen igual de tolueno seco, manteniéndose la temperatura del recipiente a 5 -10°C. durante la adición. Después de la adición, se deja que la mezcla se eleve hasta la temperatura ambiente y se agita durante dos horas. La solución toluénica se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La solución toluénica seca se añade a gotas a una solución agitada de 15,2 gramos (0,2 mol) de tiourea a 80 - 90°C. Después de la adición, se eleva la temperatura al punto de reflujo en donde se mantiene durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se lava tres veces con agua fría y la capa toluénica se seca sobre sulfato de sodio. La solución seca se concentra a un aceite. El aceite en éter isopropílico se convierte a la sal bromhidrato tratando la solución alcohólica con bromuro de hidrógeno. La sal se recristaliza en isopropanol-éter isopropílico; la sal funde a 89 - 90,5°C.

EJEMPLOS 4 a 8

De la misma manera que en los ejemplos 1 a 3, se preparan los siguientes compuestos:



El bromhidrato de 2-(non-1-enil)-2-tioseudourea se prepara a partir de 9-bromo-1-nonenol y tiourea.

El bromhidrato de 2-(1-decenil)-2-tioseudourea se prepara a partir de 10-bromo-1-deceno y tiourea.

5 La 2-(1-dodecenil)-2-tioseudourea se prepara a partir de bencensulfonato de 11-dodecen-1-ol y tiourea.

El bromhidrato de 2-(1-tridecenil)-2-tioseudourea se prepara a partir de 13-bromo-1-trideceno y tiourea.

10 La 2-(1-tetradecenil)-2-tioseudourea se prepara a partir de bencensulfonato de 13-tetradecen-1-ol y tiourea.

El bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea y el yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea, aplicados tópicamente, exhiben una tolerancia local excelente. Las soluciones de polietilenglicol que contienen 0,1, 0,5, 1,0 y 2,0% de la sal bromhidrato, no muestran irritación visible, cuando se observan durante un período de 48 horas sobre el abdomen afeitado de un conejo. La solución al 1,0 y 2,0% no induce irritación visible cuando se aplica al ojo de un conejo. Las pruebas de irritación crónica usando una preparación en la forma de una crema al 2% en una base de tolerancia absoluta para la piel humana, no deja lesión cuando se aplica al ojo de un conejo diariamente durante un periodo de dos semanas. Las preparaciones idénticas usando un yodhidrato no inducen reacciones locales cuando se aplican a la córnea y a la piel afeitada de los conejos.

30 Las composiciones que contienen una cantidad tan pequeña como 0,1% en peso de los compuestos de la



fórmula I han demostrado efectos antibacterianos y anti-
fungales al eliminar bacterias y hongos en desarrollo -
aliviando así las condiciones producidas por ellos. De
0,5 a 5,0% en peso de bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseu
5 dourea y yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea, han -
mostrado la actividad antibacteriana y antifungal, más -
interesante, y dentro de esta escala, la concentración
preferida es 1,0 a 2,0%.

Las preparaciones farmacéuticas para aplicación
10 tópica de los agentes activos de la presente invención
para infecciones bacterianas y fungales, preferentemente
son los ungüentos. Aunque puede prepararse una composi-
ción antimicrobiana generalmente efectiva, normalmente
es conveniente preparar composiciones que son particular-
15 mente adecuadas para el tratamiento ya sea de desórdenes
fungales o bacteriogénicos.

COMPOSICION ANTIMICROBIANA

20	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	1. Ingrediente activo, como sal	2,0 g.
	2. aceite mineral	20,0 g.
	3. Alcohol cetílico	2,0 g.
	4. Monoestearato de glicerol	3,0 g.
25	5. Tween 60 (monoestearato de polioxietilen sorbitol)	7,0 g.
	6. Agua	61,0 g.



Procedimiento:

- A. Se calienta 2,3,4, y 5 a 70°C.
- B. Se disuelve 1 en 6 y se calienta a 70°C.
- C. Se añade B a A lentamente con agitación y se continúa
5 la agitación hasta que se enfríe.

Una preparación preferida de unguento es en -
la forma de una base lípida que tiene una tendencia a re-
tener el ingrediente activo y a evitar su difusión. Su
ventaja principal es que el agente terapéutico actúa en
10 una forma más prolongada permitiendo que penetre en las
fases lípidas del substrato biológico. Este tipo de base
es de valor especial en el tratamiento de infecciones fun-
gales.

Las formas de unguento que permiten una difu-
15 sión rápida del ingrediente activo se formulan en (A) po-
lietilenglicol-propilenglicol y (B) aceite mineral-polie-
tilenglicol. Las preparaciones de este tipo están indica-
das para infecciones bacterianas.

Otra preparación farmacéutica que es especial-
20 mente aplicable en ciertas infecciones, por ejemplo, en
la onicomycosis, es una tintura formulada en alcohol al
50% y que contiene 0,75 a 1,0% de ingrediente activo como
sal.

La cantidad preferida de ingrediente activo -
25 en la forma de su sal ácida de adición se añade en canti-
dades de alrededor de 0,1 gramo a alrededor de 5,0 gramos,
dependiendo de la sal usada y de la concentración de la
composición.

Ejemplos de actividad antibacteriana y antifun-



Los detalles del experimento del ejemplo 2 son iguales a los del ejemplo 1.

Bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea

5 El desarrollo bacteriano se inhibe completamente a 0,97 microgramo/ml. Las concentraciones de 1,9 microgramo/ml. aparecen bactericidas.

EJEMPLO 3

Efecto Bacteriostático Contra Proteus Vulgaris

10 Los detalles experimentales del ejemplo 3 son iguales que en el ejemplo 1. El bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea y el yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea son menos efectivos contra Proteus Vulgaris. La concentración bacteriostática del bromhidrato de 31,2 microgramo/ml.; la concentración bacteriostática del yodhidrato es de 15,6 microgramo/ml.

EJEMPLO 4

Efecto Antifungal Contra Candida Albicans

20 Se prepara un inóculo lavando sesgo con un buen desarrollo de hongo, con 5 ml. de solución salina estéril. Se suspenden los 5 ml. en 100 ml. de solución salina estéril y se añade una gota de ella a cada dilución de prueba. Se prueban diluciones en serie (2^0 a 2^{11}) que representan concentraciones de 4000 microgramo/ml. a 1,95 microgramo/ml. del compuesto.



)a) Bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea

Se obtiene el desarrollo de tubos que contienen 7,8, 3,9 y 1,95 microgramo/ml. de bromhidrato.

(b) yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea

5 Los doce tubos de prueba diluidos en serie (2^0 a 2^{11}) de 4000 microgramo/ml. a 1,95 microgramo/ml. permanecen claros.

EJEMPLO 5

10 Efecto Antifungal Contra Trichophyton Mentagrophytes

Se prepara el inóculo como en el ejemplo 4. Se prueban diluciones en serie (2^0 a 2^{12}) que representan concentraciones de 4000 microgramo/ml. a 0,975 microgramo/ml. de compuesto.

15 (a) bromhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea
Se inhibe el desarrollo a una concentración de 3,9 microgramo/ml.

(b) yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea
20 Se inhibe el desarrollo a una concentración de 0,975 microgramo/ml. Los resultados muestran que el yodhidrato requiere una dosis de 39 veces mayor que el yodhidrato.

25 El contenido de base libre (64,1%) de yodhidrato es menor que la del bromhidrato (74,0%) lo que hace la efectividad relativa del yodhidrato aún mayor.

La superioridad de la sal yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea sobre la sal bromhidrato, se muestran en los ejemplos procedentes 1 a 5. La actividad del



5 yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea también se compara mediante pruebas, usando el mismo procedimiento que en los ejemplos 1 a 5, con agentes quimioterapéuticos conocidos contra una variedad de microorganismos. Los resultados de dichas pruebas se dan en los ejemplos, en donde se designa el yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea como yodhidrato.

EJEMPLO 6

Comparación Contra Escherichia Coli

10

<u>Compuesto</u>	<u>concentración bacteriostática microgramo/ml.</u>	<u>Concentración bactericida microgramo/ml.</u>
yodhidrato	0,14 - 0,28	0,28
Estreptomina	4,6 - 9,2	37,5

15 RESULTADOS CLINICOS

Se tratan veinticinco casos clínicos con yodhidrato de 2-undecenil-2-tioseudourea, usando un unguento al 1% y 2%.

20

<u>Diagnosis</u>	<u>No. - de casos</u>	<u>Resultados</u>
1. Pityriasis versicolor	5	3 curados 2 con muy buena mejora
2. Eczema	3	3 curados
3. Eczema marginal	3	3 con mejora evidente
4. Psoriasis	3	2 mejorados 1 no regresò por examen
5. Acné	2	2 casos mejorados

25



6. Dermatitis debida a picadura de insecto (jejen) 1 1 mejorados

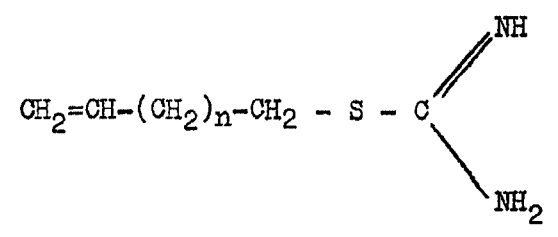
5 Serán evidentes para quien sea experto en el arte varias modificaciones y equivalentes, y pueden ser hechos en los compuestos, métodos y composiciones de la presente invención, o sin separarse del alcance de la misma, y por consiguiente debe entenderse que la invención se va a limitar solamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 5 de enero de 1967, bajo el número 607.388, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15 N O T A

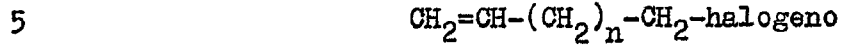
Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-alkenil-2-tioseudourea que tienen la fórmula:

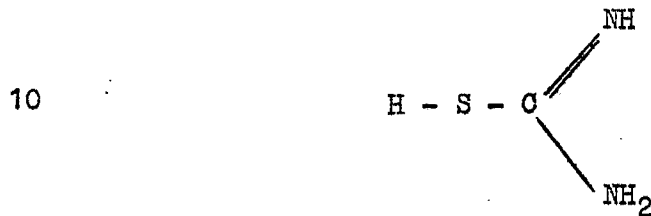




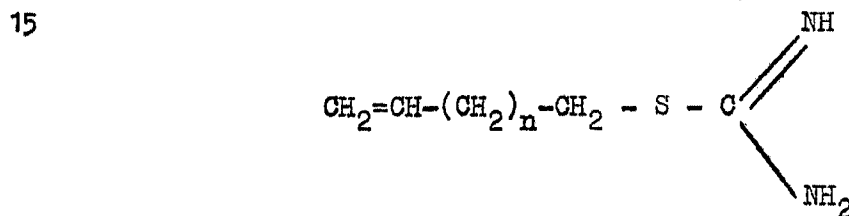
en donde n es un entero positivo de 6 a 11 inclusive y sus sales por adición de ácido, que comprende mezclar y hacer reaccionar entre sí un halogenuro de alquilo que tiene la fórmula:



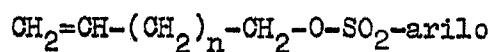
en donde n es como se definió antes, y halógeno se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. con 2-tioseudourea que tiene la fórmula:



2.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-alkenil-2-tioseudourea que tiene la fórmula:



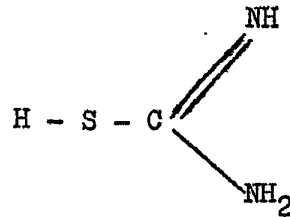
20 en donde n es un entero positivo de 6 a 11 inclusive y sus sales por adición de ácido, que comprende mezclar y hacer reaccionar entre sí un éster sulfato de alquenilarilo que tiene la fórmula:





en donde n es como se definió antes y arilo es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo y p-tolilo, con 2-tioseudourea que tiene la fórmula:

5



10

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se prepara 2-undecenil-2-tioseudourea, convirtiéndose el bromhidrato subsecuentemente al yodhidrato mediante tratamiento de una solución acetónica del bromhidrato con yoduro de sodio.

15

4.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-alquenil-2-tioseudourea.

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

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

20

Madrid,

P.A.

4 ENE. 1968

Alonso de Eizabur
P. A. Eizabur