



PATENTE DE INVENCION

Case No.24.877

Int. Cl.: c07c // c12k
423681

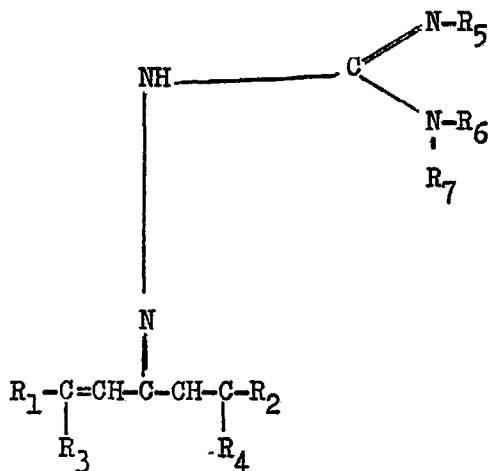
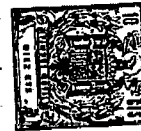
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PENTADIENOS.--

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Twonship of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.--

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos que son muy activos como antituberculoso, de fórmula:



5.

10.

donde R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, halofenilo, carboxifenilo, alcoxi inferior (C_1-C_4) fenilo, dialcoxiinferior (C_1-C_4) fenilo, bifenililo, alquilo (C_1-C_4) fenilo, dialquilo (C_2-C_8) fenilo, trifluorometilfenilo, alquilo inferior (C_1-C_4) sulfonilfenilo, alquilo inferior (C_1-C_4) tiofenilo, metilendioxi-

15.

fenilo, cianofenilo, sulfamilfenilo, carboalcoxiinferior (C_1-C_4) fenilo, naftilo, alcoxi inferior (C_1-C_4) naftilo y halonaftilo; R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior C_1-C_4 ,

20.

fenilo y halofenilo, R_5 y R_6 son alquilo inferior C_1-C_4 y cuando se toman juntamente forman un grupo alquileno de 2 a 9 átomos de carbono, metilo o un grupo fenilalquileno de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo dimetilo o difenilalquileno de 2 a 4 átomos de carbono y R_7 es hidrógeno o alquilo inferior C_1-C_4 y las sales no tóxicas de los mismos.

25.

Dentro de los compuestos de la presente invención pueden estar, por ejemplo, iodohidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona-N-metilamidinohidrazona, iodidato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona N,N-dimetilamidinohidrazona, iodohidrato de 1,5-bis(p-isopropilfenil)-1,4-

30.

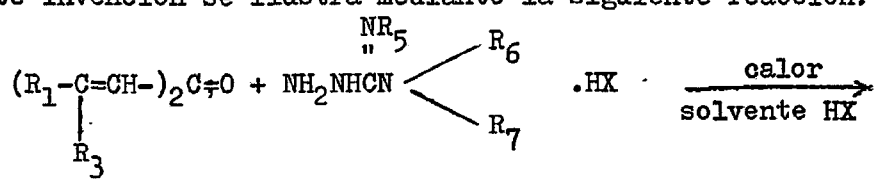


- pentadien-3-ona, N,N-dimetilamidinohidrazona; iodidato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona N,N'-dietilamidinohidrazona; iodidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona N,N'-diisopropilamidinohidrazon; hidrobromuro de
5. 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-etilfenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona;
10. bromhidrato de 1,5-bis-(p-bromofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(4-bifenilil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(, , -trifluor-p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-metiltiofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona;
15. bromhidrato de 1,5-bis-(2-naftil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona imidazolin-2-ilhidrazona;
20. bromhidrato de 1,5-bis-(3,4-metilendio-xifenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(o-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona;
25. bromhidrato de 1,5-bis-(m-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(o-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(m-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; iodhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4-
30. fenil-2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-



5. clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, 5,5-difenil-2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 3,4,5,6,6,7a-hexahidrobenzimidazol-2-ilhidrazona; clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4-metil-2-imidazolin-2-ilhidrazona; clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 5,5-dimetil-2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1-(p-clorofenil)-5-fenil-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1-(p-clorofenil)-5-(p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona;
10. clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 1,4,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazona; clorhidrato de 1,5-bis-(m-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazona; clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona;
15. clorhidrato de 1,5-bis-(p-cianofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona; clorhidrato de 1,5-bis-(p-metilsulfonilfenil)-1,4-pentadien-3-ona-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-sulfamoilfenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona;
20. bromhidrato de 1,5-bis-(p-carboxifenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona; clorhidrato de 1,5-bis-(4-metoxi-1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona; bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazona, y similares.
- 25.

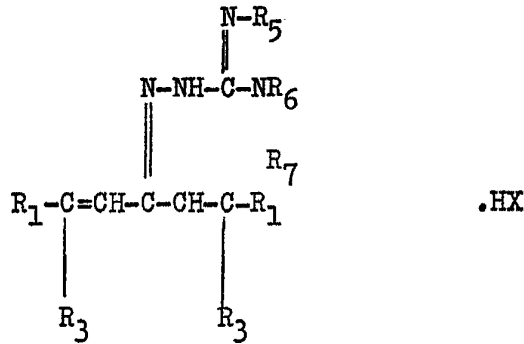
Un método para preparar compuestos según la presente invención se ilustra mediante la siguiente reacción:



30.



5.



10.

donde R, R₃, R₅, R₆, R₇ y X son como se han definido anteriormente, y HX es un ácido farmacéuticamente aceptable para su uso como agente anti-malarial. La sal ácida preferida es la clorhídrica, aunque pueden usarse otras sales, tales como sulfato, nitrato, maleato, fumarato, bromuro, ioduro, etc. La palabra halo se entiende que incluya cloro, bromo, flúor e yodo, a efectos de la presente invención.

15.

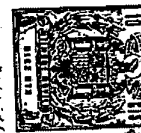
La reacción se lleva a cabo en un solvente hidrófilo tal como etanol, propanol, butanol, dioxano, etc, a una temperatura que puede variar de aproximadamente 75°C a 150°C. El tiempo para completar la reacción puede variar de aproximadamente 1 a 24 horas. Como catalizador puede agregarse la mezcla de reacción a una pequeña porción del ácido HX.

20.

Los compuestos productos de la presente invención son activos contra infecciones de Mycobacterium tuberculosis H37Rv en ratones cuando se ensayan de acuerdo con el siguiente procedimiento. Ratones hembras blancos de Carworth Farms CFL de 4 a 5 semanas de edad, que pesan 17 a 22 g, se infectan con Mycobacterium tuberculosis H37Rv por administración intravenosa de 0,2 ml de una suspensión salina regulada que contiene aproximadamente 1,5 mg por ml de peso húmedo de un cultivo de 12 a 14 días del organismo de ensayo desarrollado en un medio de agar Sauton. Ordinariamente, esta infección común se

25.

30.



- da a 200-300 ratones y luego se segregan de una manera al azar en jaulas cada una de las cuales encierra 5 a 10 ratones. Cutro grupos de 5 ratones cada uno se retienen como controles no tratados y los ratones restantes se utilizan para
5. verificar la actividad de los compuestos ensayados. Durante una experiencia de un año con ensayos, la infección común definida anteriormente provocó 99,5% de mortandad, en el hecho de que 756 de los 760 ratones de control no tratados infectados murieron en 28 días, el periodo normal del ensayo.
10. La cantidad medida de cada compuesto a ser ensayado se administra oralmente incorporada en una dieta normal a grupos de ratones infectados durante 14 días, luego de lo cual los ratones se alimentan con dieta normal no tratada. Los animales de control reciben dieta normal no tratada du-
15. rante el periodo total del ensayo y todos los animales se dejan alimentar a voluntad. Los ensayos se finalizan 28 días pués del día de infección. Un compuesto se considera activo si ya sea salva 1 de 2 ratones en un grupo de ensayo, o 2 ó más de 5 ratones en un grupo de ensayo en 2 ensayos, o prolonga el tiempo de supervivencia promedio en 4 o más días en comparación a controles no tratados.
20. La dieta normal utilizada en este procedimiento de ensayo es un alimento comercial designado para ratones y ratas de laboratorio compuesta de los siguientes ingredientes:
25. harina de hígado de animal, harina de pescado, suero secado, copos de trigo y maíz, maíz amarillo molido, semola de avena molida, harina de soya descortezada, harina de germen de trigo, aceite de trigo, melasa de caña, harina de alfalfa deshidratada, aceite de soya, levadura de cerveza, levadura secada irradiada (fuente de vitamina D₂), rivo flavina, niacina, pantote-
- 30.



- nato de calcio, cloruro de colina, palmitato de vitamina A, esteroI de animal D-activado, -tocofenol, fosfato dicálcico, clorhidrato de tiamina, bisulfito sódico de menadiona (fuente de actividad de vitamina K) sal y vestigios de óxido de manganeso, sulfato de cobre, carbonato de hierro, hidrato de potasio, sulfato de cobalto, y óxido de cinc. Dicho alimento comercial tiene el análisis garantizado como que contiene un mínimo de 24,0% de proteina cruda, un mínimo de 4,0% de grasa cruda y un máximo de 4,5% de fibra cruda. En el procedimiento de ensayo descrito anteriormente aquí, la dieta normal en la cual se han incorporado homogéneamente cantidades medidas de los compuestos de ensayo se administra a los animales de ensayo infectados, mientras que dieta normal no tratada fue proporcionada a animales de control infectados.
- 5.
- 10.
15. La siguiente tabla I indica la actividad contra infecciones de *Mycobacterium tuberculosis* en ratones.



T A B L A I

	<u>Compuesto de ejemplo</u>	<u>Porcentaje de compuesto en dieta</u>	<u>ratones ensayos vivos/total 28 días después de infecciones</u>
	1	0,025	4/5
5.	2	0,1	2/2
		0,025	1/2
	3	0,05	3/5
	4	0,05	2/2
	5	0,05	2/2
10	6 .HCl Sal	0,05	2/2
	.HBr Sal	0,05	2/2
	7	0,1	3/5
	8	0,05	5/5
		0,0125	2/5
15.	9	0,05	5/5
		0,0125	2/5
	10	0,05	3/5
		0,0125	2/5
	11	0,05	2/5
20.	12	0,05	2/5
		0,0125	3/5
	13	0,05	3/5
	14	0,05	2/5
	23	0,05	2/2
25.	24	0,05	2/2
	25	0,05	2/2
	28	0,05	2/2
	29	0,05	2/2
	30 .HCl sal	0,05	4/5
		0,025	3/5
30.	.HI sal	0,05	5/5
	32	0,05	5/5
		0,0125	4/5
		0,05	2/2



- Las composiciones que contienen el componente activo amidinohidrazona sustituida de 1,5-bis substituido-1,4-pentadien-3-ona de la presente invención, pueden administrarse a animales de sangre caliente oralmente, o parenteralmente si se desea, y cuando así se administran, pueden considerarse como un agente para el tratamiento terapéuticamente deseable de infecciones de tuberculosis en dosis diarias que varían de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por kg. El régimen de dosis puede regularse para proveer una respuesta terapéutica óptima. Así, por ejemplo, diversas dosis menores pueden administrarse diariamente, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según se indica por los requerimientos con la situación terapéutica particular.
- La administración terapéutica de los compuestos activos de la presente invención puede incorporarse con vehículos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes y utilizarse, por ejemplo, en la forma de tabletas, de grageas, cápsulas, supositorios, líquidos, tónicos, emulsionantes, suspensiones o similares. Las composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 5% del componente activo. El porcentaje en las composiciones y preparaciones naturalmente puede variar se y puede convenientemente estar entre 10% y 60% o más del peso de la unidad. La cantidad de compuesto en tales composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosis adecuada. Composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que la forma de unidad de dosis contiene entre aproximadamente 10 y 500 mg del compuesto activo. Naturalmente, además del compuesto terapéutico, pueden estar presentes excipientes, ligantes, rellenos y otros ingredientes terapéuticos.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



camente inertes necesarios en la formulación de la preparación farmacéutica deseada.

Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de compuestos representativos de productos de la presente invención y formulaciones que contienen estos compuestos.

5.

EJEMPLO 1

Preparación de iodohidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona N-metilamidinohidrazona

10.

Una mezcla de 3,03 g de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, 2,16 g de iodohidrato de 1-amino-3-metilguanidina, 3 gotas de ácido iohídrico al 57%, y 50 ml de N-propañol se agita y se calienta bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Con enfriamiento fracasó en proporcionar un producto. Luego de concentrar hasta aproximadamente 15 ml en volumen, y adición de 60 ml de éter, se obtiene un producto amarillo. Recristalización con etanol proporciona 2,67 g del compuesto del epígrafe, punto de fusión 213-214,5°C.

15.

Iodohidrato de 1-amino-3-metilguanidina se prepara por el método de Kirsten y Smith, J. Am. Chem. Soc. 58, 800 (1936).

20.

EJEMPLO 2

Preparación de iodohidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, N,N-dimetilanidinohidrazona

25.

La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo especialmente por el procedimiento del ejemplo 1, iodohidrato de 1-amino-3,3-dimetilguanidina reemplazando el iodohidrato de 1-amino-3-metilguanidina. El producto funde a 233-235°C.

30.

El iodohidrato de 1-amino-3,3-dimetilguanidina se prepara mediante el método de Finnegan, Henry y Lieber, J.



Org. Chem. 18, 779 (1953).

EJEMPLO 3

Preparación de iodohidrato de 1,5-bis-(p-isopropilfenil)-1,4-pentadien-3-ona N,N-dimetilamidinohidrazona

5. La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 2, 1,5-bis-(p-isopropilfenil)-1,4-pentadien-3-ona, reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Funde a 183-187°C.
10. El material de partida, 1,5-bis-(p-isopropilfenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de p-isopropilbenzaldehído y 1 mol de acetona en etanol en presencia de hidróxido de sodio concentrado. Funde a 101-103°C luego de recristalización en benceno-hexano.

EJEMPLO 4

Preparación de iodohidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona N,N'-dietilamidinohidrazona

15. La preparación del compuesto del encabezamiento se efectúa mediante procedimientos del ejemplo 1, iodohidrato de
20. 1-amino-2,3-dietilguanidina reemplazando el iodohidrato de 1-amino-3-guanidina. El compuesto funde a 208-211°C.
25. Iodohidrato de 1-amino-2,3-dietilguanidina se separa como sigue: N,N'-dietiltiourea y ioduro de metilo se calientan para proporcionar iodohidrato de N,N'-dietil-S-metilisotiourea, que al tratarse con hidracina en isopropanol en ebullición proporciona una solución del intermedio deseado.



EJEMPLO 5

Preparación de iodohidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona N,N'-diisopropilamidinohidrazona

5. El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 11, iodohidrato de 1-amino-2,3-diisopropilguanidina reemplazando el iodohidrato de 1-amino-3-metilguanidina. Compuesto funde a 204-205°C.

10. El iodohidrato de 1-amino-2,3-diisopropilguanidina se prepara como sigue: N,N'-diisopropiltiourea y ioduro de metilo se calientan para proporcionar iodohidrato de N,N'-diisopropil-S-metilisotiourea, para tratarse con hidracina en isopropanol en ebullición, proporciona una solución del intermediario deseado.

EJEMPLO 6

15. Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

20. Una mezcla de 6 g de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, 3,6 g de bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidracina, 10 gotas de ácido bromhídrico acuoso al 48% y 80 ml de N-propanol se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas. Las mezclas de reacción luego se concentra hasta aproximadamente 1/2 de su volumen y se enfría a -10°C. La sal de bromhidrato cristalina amarilla se recoge, se lava con éter, y se seca. Luego se agrega a un pequeño exceso de hidróxido de sodio 2N acuoso. La base libre resultante se recoge, se seca, se disuelve en éter y se trata con un pequeño exceso de cloruro de hidrógeno N-propanólico 7,2N, proporcionando el compuesto del encabezamiento, que funde a 239-24°C. Si la sal de bromhidrato original se recristaliza en metanol, se obtiene un producto que contiene un mol de metanol de cristaliza-

25.

30.



ción que funde a 206,5-208,5°C.

5. Iodohidrato de 2-imidazolin-2-ilhidracina se prepara por el método de Finnegan, Henry, y Lieber, J. Org. Chem. 18, 799 (1953). Tratamiento con cloruro de plata en solución acuosa o etanólica proporciona el clorhidrato, punto de fusión 177-180°C. La sal de bromhidrato se prepara mediante la reacción de hidracina con bromhidrato de 2-etiltio-2-imidazolina en solución acuosa o etanólica. Funde a 184-185°C. Bromhidrato de 2-etiltio-2-imidazolina se prepara mediante el método de Bova y Meadow, Anal. Chem. 32, 551 (1960).

EJEMPLO 7

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-etilfenil)-1,4-pentadien-3-ona-2-imidazolin-2-ilhidracina

15. El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(p-etilfenil)-1,4-pentadien-3-ona, reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto funde a 140-144°C.

20. El material de partida 1,5-bis-(p-etilfenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de p-etilbenzaldehído y 1 mol de acetona en etanol en presencia de solución de hidróxido de sodio concentrada. Se recristaliza en benceno-hexano y funde a 123,5-125°C.

EJEMPLO 8

25. Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

30. El compuesto de encabezamiento se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(p-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Se precipita con 1 mol de n-propanol de cristalización y funde a 125-135°C con descompo-



sición.

El material de partida, 1,5-bis-(p-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el procedimiento de Baeyer y Villegger, Ber. 35, 1192 (1902).

5.

EJEMPLO 9

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

El compuesto del encabezamiento se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(p-tolil)-1,4-pentadien-2-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Se precipita con 1 mol de n-propanol de cristalización y funde a 173-177°C.

10.

EJEMPLO 10

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-bromofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

15.

El compuesto precedente se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(p-bromofenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Se precipita con 1 mol de n-propanol de cristalización y funde a 228-232°C, luego de ablandamiento previo.

20.

El material de partida, 1,5-bis-(p-bromofenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el procedimiento de Neunhoeffer y Rosache, Chem, Ber. 86, 229 (1953).

25.

EJEMPLO 11

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(4-bifenilil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

La preparación del compuesto del encabezamiento se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(4-bisfenidil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazan-

30.



do la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto se precipita con un mol de n-propanol de cristalización y funde a 221-225°C.

5. El material de partida, 1,5-bis-(4-bifenilil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el procedimiento de Cromwell y Cahay, J. Am. Chem. Soc. 80, 5524 (1958).

EJEMPLO 12

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(α, α, α -trifluor-p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona-2-imidazolin-2-ilhidrazona

10. El compuesto del encabezamiento se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6. Se precipita con 1 mol de n-propanol recristalización y funde a 220°C con descomposición.

15. El material de partida, 1,5-bis-(α, α, α -trifluor-p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de α, α, α -trifluor-p-tolualdehído y 1 molde acetona en solución etanólica en presencia de hidróxido de sodio concentrado. Funde a 150-152°C.

EJEMPLO 13

20. Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-metiltiofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

25. La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(p-metiltiofenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El producto funde a 149-150°C con descomposición.

30. El material de partida, 1,5-bis-(p-metiltiofenil)-1,4-pentadien-3-ona se prepara mediante la reacción de 2 moles de p-metiltiobenzaldehído y 1 mol de acetona en solución etanólica en presencia de hidróxido de sodio concentrado. Fun-



de a 143-145°C.

EJEMPLO 14

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(2-naftil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

5. El compuesto del epígrafe se separa esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(2-naftil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando a 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Recristalización en cloroformo-benceno proporciona el compuesto puro que funde a 225-227°C.

10. El material de partida, 1,5-bis-(2-naftil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el método de Gibson, y otros J. Chem. Soc. 1926 (2247).

EJEMPLO 15

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

15. El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Luego de recristalización en metanol, el compuesto puro funde a 175-177°C.

20. El material de partida, 1,5-bis-(1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el método de Coles y Bonds, J. Am. Chem. Soc. 60, 853 (1938).

EJEMPLO 16

Preparación de 1,5-bis-(3,4-metilendioxfenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

25. El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(3,4-metilendioxfenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El producto funde a

30.



216-219°C.

El material de partida, 1,5-bis-(3,4-metilendioxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ona se prepara mediante el método de Robeiro y otros, Chem. Abst. 46, 6387 (1952).

5.

EJEMPLO 17

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(m-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(m-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando a 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto funde a 252-253°C.

10.

El material de partida, 1,5-bis-(m-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el método de Petrenko-Kritschenko, Ber. 31, 1508 (1898).

15.

EJEMPLO 18

Preparación de 1,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

El compuesto del epígrafe se prepara mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Luego de recristalización en metanol-cloroforno, el producto funde a 190-193°C.

20.

El material de partida, 1,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el procedimiento de Baker y Williams, J. Chem. Soc. 1959-1295.

25.

EJEMPLO 19

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(o-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

30.



5. Preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(o-tolil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. Recristalización en cloroformo-benceno proporciona el producto crudo que funde a 226-227°C.

El material de partida, 1,5-bis-(o-tolil)-1,4-pentadien-3-ona, se preparó mediante el método de Friedman y van Heyninger, J. Prakt. Chem. 145, 337 (1936).

10.

EJEMPLO 20

La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(m-tolil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto se precipita como un aducto de mono-n-propanolato que funde a 120-123°C.

15.

El material de partida, 1,5-bis-(m-tolil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de m-botlualdehído y 1 mol de acetona en etanol en presencia de hidróxido de sodio concentrado. Luego de recristalización en benceno-hexano funde a 73-74°C.

20.

EJEMPLO 21

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(o-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

25.

La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(o-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto funde a 221-222°C con descomposición.

30.

El material de partida, 1,5-bis-(o-clorofenil)-1,4-

pentaidne-3-ona, se prepara mediante el método de Straus, y otros, Ber. 51, 1457 (1918).

EJEMPLO 22

Preparación de 1,5-bis-(m-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

5.

La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(m-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto funde a 208-210°C.

10.

El material de partida, 1,5-bis-(m-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de m-clorobenzaldehído y 1 mol de acetona en solución etanólica en presencia de solución de hidróxido de sodio concentrada. Luego de recristalización en benceno-hexano, funde a 127-218°C.

15.

EJEMPLO 23

Preparación de iodohidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4-fenil-2-imidazolin-2-ilhidrazina

20.

La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, iodohidrato de 4-fenil-2-imidazolin-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina y ácido iodhídrico acuoso al 57% del ácido bromhídrico. El compuesto funde a 212-213°C. Una parte neutralizada con hidróxido de amonio concentrado proporciona la base libre que funde a 105-107°C.

25.

El material de partida, iodohidrato de 4-fenil-2-imidazolin-2-ilhidracina, se prepara como sigue: 4-fenil-2-imidazolidina-2-diona y ioduro de metilo en metanol en reflujo proporciona iodhidrato de 2-metiltio-2-fenil-2-imidazolina,

30.



que al tratarse con hidrazina en etanol en ebullición proporciona el intermediario deseado, que funde a 107-108°C.

EJEMPLO 24

Preparación de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona
5,5-difenil-2-imidazolin-2-ilhidrazona

5.

La sal de bromhidrato cruda del compuesto del epígrafe se obtiene esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, bromhidrato de 5,5-difenil-2-imidazolin-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina. Se convierte a la base libre mediante tratamiento con hidróxido de sodio acuoso, que luego de recristalización en metanol-benceno funde a 215-217°C.

10.

Material de partida, bromhidrato de 5,5-difenil-2-imidazolin-2-ilhidrazina, se prepara como sigue: 4,4-difenilimidazolin-2-diona, preparada mediante el método de: Marschall, J. Am. Chem. Soc. 78, 3696 (1956), se trata con bromuro de etilo en etanol en reflujo para proporcionar bromhidrato de 5,5-difenil-2-etiltio-2-imidazolina, para tratarse con hidrazina en metanol en reflujo proporciona el intermediario deseado, punto de fusión 227-228°C.

15.

20.

EJEMPLO 25

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidrobenzimidazol-2-ilhidrazina

25.

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, bromhidrato de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidrobenzimidazol-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina. El compuesto funde a 241-243°C.

30.

La preparación de bromhidrato de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidrobenzimidazol-2-ilhidrazina se lleva a cabo como sigue:



5. 3 α ,4,5,6,7 α -hexahidrobenzimidazol-2-tiona, preparada mediante el método de Hunig y Muller, Ann, 651 89 (1962), se trata con bromuro de etilo en etanol en reflujo, y el bromhidrato de 2-etiltio-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidrobenzimidazol resultante luego se trata con hidrazina en etanol en reflujo, proporcionando el intermediario deseado, punto de fusión 195-196°C.

EJEMPLO 26

Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4-metil-2-imidazolin-2-ilhidrazona

10. La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, clorhidrato de potasio-metil-2-imidazolin-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina, y ácido clorhídrico concentrado reemplazando el ácido bromhídrico.
15. Los compuestos funden a 198-200°C. El material de partida, clorhidrato de 4-metil-2-imidazolin-2-ilhidrazina se prepara como sigue: 4-metilimidazolin-2-tiona y yoduro de metilo reaccionan en metanol en reflujo para proporcionar iodohidrato de 4-metil-2-metiltio-2-imidazolin, para tratarse con hidrazina en etanol en ebullición proporciona iodohidrato de 4-metil-2-imidazolin-2-ilhidrazina. Tratamiento subsiguiente con cloruro de plata en solución acuosa o etanólica luego proporciona la sal de clorhidrato que funde a 128-180°C.
- 20.

EJEMPLO 27

25. Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, 5,5-dimetil-2-imidazolin-2-ilhidrazona

30. La preparación de los compuestos del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, bromhidrato de 5,5-dimetil-2-imidazolin-2-ilhidrazona reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina y



ácido clorhídrico concentrado reemplazando el ácido bromhídrico.

5. El material de partida, clorhidrato de 5,5-dimetil-2-imidazolin-2-ilhidrazina se prepara como sigue: 4,4-dimetilimidazolin-2-tiona y bromuro de etilo en metanol en reflujo proporciona bromhidrato de 5,5-dimetil-2-metiltio-2-imidazolina, que al tratarse con hidrazina en etanol en reflujo proporciona una solución de bromhidrato de 5,5-dimetil-2-imidazolin-2-ilhidrazina.

10. EJEMPLO 28

Preparación de 1-(p-clorofenil)-5-fenil-1,4-pentadien-3-ona
2-imidazolin-2-ilhidrazona

15. El compuesto del encabezamiento se prepara especialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1-(p-clorofenil)-5-fenil-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto funde a 146-148°C.

El material de partida, 1-(p-clorofenil)-5-fenil-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante el método Straus y Blankenhorn, Ann. 415 256.

20. EJEMPLO 29

Preparación de bromhidrato de 1-(p-clorofenil)-5-(p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona
2-imidazolin-2-ilhidrazona

25. Compuestos del epígrafe se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1-(p-clorofenil)-5-(p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto que contiene 1 mol de etanol de cristalización funde a 179-181°C.

30. El material de partida 1-(p-clorofenil)-5-(p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de p-clorofenil-2-propen-2-ona y p-tolualdehído en solución etanólica



en presencia de hidróxido de sodio acuoso. Luego de recristalización en benceno, funde a 192-194°C.

EJEMPLO 30

Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazona

5. Una mezcla de 45 g de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, 22,7 g de clorhidrato de 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazina, 500 ml de n-propanol y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado se agita al punto de ebullición bajo reflujo durante 1 hora. Concentración hasta 300 ml de volumen y enfriamiento subsiguiente a 4°C proporciona un precipitado anaranjado-rojo. El grueso del color se elimina por extracción con 350 ml de benceno en ebullición. Recristalización en cloroformo-benceno proporciona 47,3 g de producto amarillo pálido que funde a 210-211,5°C.
10. Si se emplea la sal de iodohidrato de 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazina y ácido iodhídrico acuoso como catalizador, se obtiene la sal de iodohidrato de la base libre del compuesto del encabezamiento, que funde a 240-242°C.
15. La preparación del material de partida, clorhidrato de 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazina se lleva a cabo como sigue: 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-iona y cloruro de metilo (exceso) se agregan a isopropanol y la mezcla se calienta en un autoclave a 170-180°C durante horas. Enfriamiento a 4°C proporciona un precipitado de clorhidrato de 2-metiltio-1,4,5,6-tetrahidropirimidina que al tratarse con hidrazina en etanol en ebullición proporciona el intermedio deseado que funde a 191-192°C.
20. Si se utiliza el ioduro de metilo en lugar de cloruro de metilo, la sucesión de reacción precedente proporciona
- 25.
- 30.



iodohidrato de 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhid:
punto de fusión 174-175°C.

EJEMPLO 31

5. Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(m-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazona

La preparación del compuesto del encabezamiento se lleva a cabo especialmente mediante el procedimiento del ejemplo 30, 1,5-bis-(m-tolil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando a 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto se cristaliza con 1 mol de n-propanol de cristalización y funde a 103-104°C.

EJEMPLO 32

15. Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona

Una mezcla de 10,6 g de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona, 6 g de clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazina, 120 ml de n-propanol, y 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado se agita al punto de ebullición bajo reflujo durante 2 horas, luego se concentra hasta aproximadamente 35 ml de volumen y se enfría. La masa cristalina resultante se diluyó con 50 ml de éter y se filtró. Recristalización en cloroformo-benceno proporcionó 10 g del compuesto del encabezamiento, que funde a 233-234,5°C.

25. El material de partida, clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazina, se prepara como sigue: 4,5,6,7-tetrahidro-2-metiltio-1H-1,3-diazepina (McKay y Kreling, Can. J. Chem. 35, 1438 (1958)) 3 hidrazina se agregan a etanol, y la solución luego se calienta para proporcionar iodohidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazina, punto de fusión de 133-135°C. Si este último compuesto

30.



se trata con cloruro de plata en solución acuosa o etanólica, se obtiene la sal de clorhidrato, punto de fusión 192-193°C.

5. La sal de iodohidrato de la base libre del compuesto del encabezamiento se obtiene como un producto cristalino amarillo que funde a 248-249,5°C.

EJEMPLO 33

Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(p-cianofenil)-1,4-pentadien-3-ona 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona

10. La preparación del compuesto del epígrafe se efectúa esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 32, 1,5-bis-(p-cianofenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona.

15. El material de partida, 1,5-bis-(p-cianofenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de p-cianobenzaldehído y 1 mol de acetona en solución etanólica en presencia de una cantidad vestigial de hidróxido de sodio. Luego de recristalización en etanol acuoso funde a 141-143°C.

EJEMPLO 34

20. Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(p-metilsulfonilfenil)-1,4-pentadien-3-ona-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona

25. La preparación del compuesto del epígrafe se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 33, 1,5-bis-(p-metilsulfonilfenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona.

30. El material de partida, 1,5-(p-metilsulfonilfenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de p-metilsulfonilbenzaldehído y 1 mol de acetona en solución etanólica en presencia de hidróxido de sodio concentra-



do. Luego de recristalización en 2-metoxietanol acuoso funde a 212-215°C con descomposición.

EJEMPLO 35

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-sulfamiloilfenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

5.

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(p-sulfamilfenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto funde a 215-220°C con 1 mol de n-propanol de cristalización.

10.

El material de partida, 1,5-bis-(p-sulfamilfenil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de p-sulfamilbenzaldehído y 1 mol de acetona en etanol acuoso que contiene 4 moles de hidróxido de sodio. Al término de la reacción, la solución se clarifica y se acidifica, precipitando el intermediario deseado, que funde a 286-287°C, con descomposición.

15.

EJEMPLO 36

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-carboxifenil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

20.

La preparación del compuesto del encabezamiento se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, 1,5-bis-(p-carboxifenil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona.

25.

El material de partida, 1,5-bis-(p-carboxifenil)-1,4-pentadien-3-ona se prepara mediante la reacción de 2 moles de p-carboxibenzaldehído y 1 mol de acetona en solución etanólica en presencia de 3 moles de hidróxido de sodio 10 normal. Acidificación con ácido acético proporciona el intermediario deseado que funde a 370-375°C con descomposición.

30.



EJEMPLO 37

Preparación de clorhidrato de 1,5-bis-(4-metoxi-1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-ilhidrazona

5. La preparación del compuesto del encabezamiento, se lleva a cabo esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 33, 1,5-bis-(4-metoxi-1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona.

10. El material de partida, 1,5-bis-(4-metoxi-1-naftil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de 4-metoxi-1-naftaldehído y 1 mol de acetona en etanol en presencia de hidróxido de sodio. Luego de recristalización en 2-metoxietanol, el intermediario deseado funde a 192-193°C.

EJEMPLO 38

15. Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazona

20. El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, un equivalente de bromhidrato de 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina. El compuesto puro funde a 222-223°C.

25. El material de partida, bromhidrato de 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilhidrazina se prepara como sigue: la reacción de disulfuro de carbono y 1,3-diamino-2,2-dimetilpropano proporciona 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-tiol, que al tratarse con bromoetano en etanol en reflujo forma bromhidrato de 5,5-dimetil-2-etiltio-1,4,5,6-tetrahidropirimidina. La reacción de este último compuesto de hidrazina en n-propanol en reflujo proporciona el intermediario

30.



deseado, que funde a 234-235°C.

EJEMPLO 39

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(2,5-xilil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolin-2-ilhidrazona

5. La preparación del compuesto precedente se efectúa mediante el procedimiento del ejemplo 6, un equivalente de 1,5-bis-(2,5-xilil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona. El compuesto funde a 177-179°C.

10. El material de partida, 1,5-bis-(2,5-xilil)-1,4-pentadien-3-ona, se prepara mediante la reacción de 2 moles de 2,5-dimetilbenzaldehído y 1 mol de acetona en solución etanólica en presencia de hidróxido de sodio. Luego de purificación funde a 140-141°C.

15. EJEMPLO 40

Preparación de 1,5-bis-(3-cloro-p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona 2-imidazolinil-2-hidrazona

20. La preparación del compuesto del epígrafe se efectúa mediante el procedimiento del ejemplo 6, un equivalente de 1,5-bis-(3-cloro-p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona reemplazando la 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona.

25. El material de partida, 1,5-bis-(3-cloro-p-tolil)-1,4-pentadien-3-ona se prepara mediante la reacción de 2 moles de 3-cloro-p-tolualdehído (Wahl, Ann. Chim. (11) 5 (1936), pp 5, 39) y 1 mol de acetona en solución etanólica en presencia de hidróxido de sodio.

EJEMPLO 41

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 1,3-diaza-2-cicloocten-2-ilhidrazona

30. La preparación del compuesto precedente se efectúa



mediante el procedimiento del ejemplo 6, un equivalente de bromhidrato de 1,3-diaza-2-cicloocten-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato del 2-imidazolin-2-ilhidrazina.

5. El material de partida, bromhidrato de 1,3-diaza-2-cicloocten-2-ilhidrazina, se prepara mediante la reacción de 2-mercapto-1,3-diaza-2-cicloocteno (patente de los Estados Unidos Nº 3.219.522, ejemplo XL) y bromoetano en etanol caliente para proporcionar el derivado de 2-etiltio (sal de HBr), que al tratarse con hidrazina en etanol en reflujo proporciona el intermediario deseado.
- 10.

EJEMPLO 42

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 1,3-diaza-2-cicloonen-2-ilhidrazona

15. La preparación del compuesto del epígrafe se efectúa esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, un equivalente de bromhidrato de 1,3-diaza-2-cicloonen-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina.

20. El material de partida, bromhidrato de 1,3-diaza-2-cicloonen-2-ilhidrazina, se prepara mediante la reacción de 2-mercapto-1,3-diaza-2-cicloonen-2-ilhidrazina (Behringer y Meier, Ann, 607, 75 (1957) y bromoetano en etanol en reflujo para proporcionar el derivado de 2-acetilmercapto (sal de HBr), para tratarse con hidracina en etanol en reflujo, forma el intermediario deseado.
- 25.

EJEMPLO 43

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 1,3-diaza-2-ciclodocen-2-ilhidrazona

30. La preparación del compuesto precedente se efectúa esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, un



equivalente de bromhidrato de 1,3-diaza-2-ciclododecen-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina.

5. El material de partida, bromhidrato de 1,3-diaza-2-ciclododecen-2-ilhidrazina se prepara mediante la reacción de 2-mercapto-1,3-diaza-2-ciclododeceno (Behringer y Meier, Ann. 607 75 (1957) y bromoetano en etanol en reflujo para proporcionar el derivado de 2-etilmercapto (sal de HBr) que al tratarse con hidrazina en etanol en reflujo proporciona el intermediario deseado.
- 10.

EJEMPLO 44

Preparación de bromhidrato de 1,5-bis-(p-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona 1,3-diaza-2-ciclododecen-2-ilhidrazona

15. La preparación del compuesto del epígrafe se efectúa esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 6, un equivalente de bromhidrato de 1,3-diaza-2-ciclododecen-2-ilhidrazina reemplazando el bromhidrato de 2-imidazolin-2-ilhidrazina.

20. El material de partida, bromhidrato de 1,3-diaza-2-ciclododeceno-2-ilhidrazina, se prepara mediante la reacción de 2-mercapto 1,3-diaza-2-ciclododeceno (Behringer y Meier, An., 607 75 (1957)) y bromoetano en etanol en reflujo para proporcionar el derivado de 2-etiltio (sal de HBr), para tratarse con hidrazina en etanol en reflujo proporciona el intermediario deseado.
- 25.

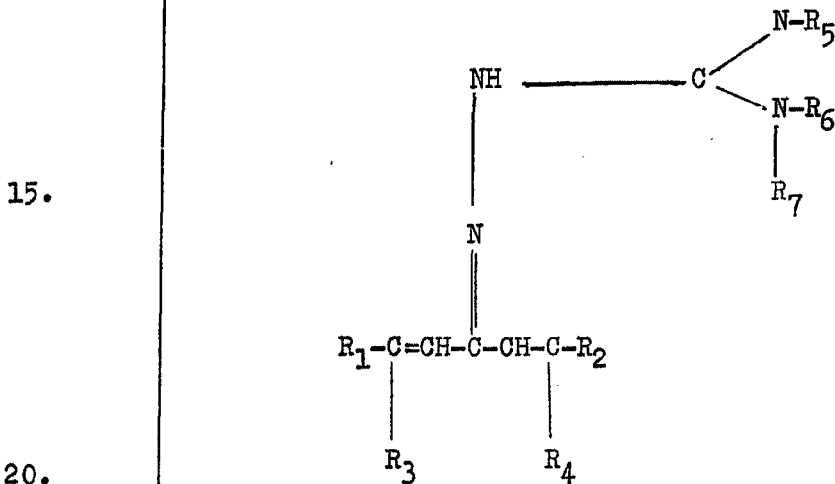
N O T A

30. 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



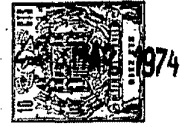
su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 1º de marzo de 1973, bajo el número 337.033; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PENTADIENOS; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para preparar pentadienos, de la fórmula:



20. donde R₁, y R₂ pueden ser iguales o diferentes y son fenilo, halofenilo, carboxifenilo, alcoxi inferior (C₁-C₄), fenilo, dialcoxi inferior (C₁-C₄) fenilo, difenililo, alquilo (C₁-C₄) fenilo, dialquilo (C₂-C₈)fenilo, trifluorometilfenilo, alquilo inferior (C₁-C₄)sulfonilfenilo, alquilo inferior (C₁-C₄)tiofenilo, metilendioxifenilo, cianofenilo, sulfamilfenilo, carboalcoxi inferior (C₁-C₄)fenilo, naftilo, alcoxi inferior (C₁-C₄)naftilo o halonaftilo; R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior C₁-C₄ fenilo o halofenilo; R₅ y R₆ son alquilo inferior C₁-C₄ y cuando se

30. *ME*



5. toman juntamente forman un grupo alquileo de 2 a 9 átomos de carbono, un grupo metilo o fenilalquileo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo dimetilo o difenilalquileo de 2 a 4 átomos de carbono y R_7 es hidrógeno o alquilo inferior C_1-C_4 y sales de ácido no tóxicas del mismo, caracterizado porque se hace reaccionar una 1,5-bis sustituido 1,4-pentadien-3-ona con una sal de aminoguanidina sustituida preferiblemente en un solvente hidrófilo y recuperar dicho producto, del mismo.

10. 2.- Procedimiento para preparar pentadienos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 MAR. 1974

AMERICAN CYANAMID COMPANY.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

Firmado: L. Gaeta Fernández

mg