

PATENTE DE INVENCION

Case No.25.254.

434248

INT. CLAS. COFD//A61K

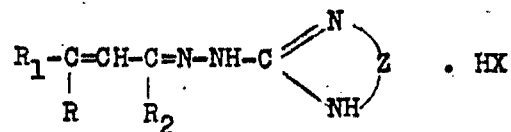
*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CALCONAS SUSTITUIDAS.--

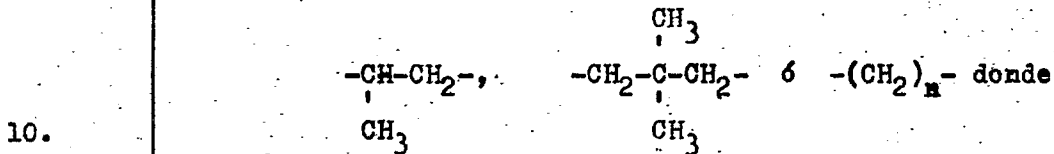
*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,  
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Esta-  
do de New Jersey, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un proce-  
dimiento para preparar compuestos de fórmula:



5.

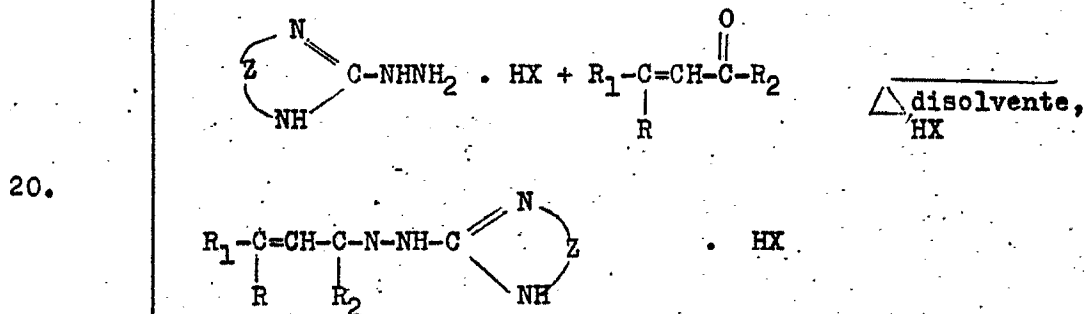
5. en donde  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en monohalofenilo; dihalofenilo; monometilfenilo; dimetilfenilo; trimetilfenilo; tetrametilfenilo; monoalcoxi  $C_1-C_4$  fenilo; dialcoxi  $C_2-C_8$  fenilo;  $C_1-C_4$  alquiltiofenilo; metilsulfonilfenilo; trifluormetilfenilo; antrilo; naftilo y bifenilo; R es hidrógeno; metilo o clorofenilo; Z es



$n = 2, 3 \text{ ó } 4$ ; X es cloro, iodo o bromo.

Los presentes compuestos son generalmente sólidos cristalinos y como sales son en parte solubles en agua.

15. El procedimiento para preparar dichos compuestos se ilustra mediante la siguiente reacción:



25. en donde R,  $R_1$ ,  $R_2$ , Z y X son como se han definido anteriormente.

30. La reacción se lleva a cabo en un disolvente hidrófilo tal como etanol, n-propanol, butanol, dioxano, 2-metoxietanol, etc., a una temperatura que puede variar de aproximadamente  $70^\circ\text{C}$  a  $140^\circ\text{C}$ . El tiempo para completar la reacción puede variar de aproximadamente 0,5 a 16 hr. Como cata-

lizador puede agregarse a la mezcla de reacción una pequeña cantidad de ácido hidrohálico (HX).

5. Los compuestos de la presente invención son activos contra infecciones de Mycrobacterium tuberculosis H37Rv en ratones cuando se ensaya de acuerdo con el siguiente procedimiento: ratones hembras blancos de Carworth Farms CFL de 4 a 6 semanas de vida, que pesan de 17 a 22 gramos, se infectan con Mycobacterium tuberculosis H37Rv por administración intravenosa de 0,2 ml de una suspensión salina de pH regulado que contiene aproximadamente 1,5 mg/ml en peso húmedo de un cultivo de 12 a 14 días del organismo de ensayo desarrollado en medio de agar Sauton. Comúnmente, 200-300 ratones son sometidos a esta infección común y luego segregados de una manera al azar en jaulas cada una de las cuales contiene de 5 a 10 ratones. Cuatro grupos de 5 ratones cada uno son retenidos como controles no tratados y los ratones restantes se utilizan para verificar la actividad de los compuestos ensayados. Durante un experimento de 1 año con este ensayo, la infección común definida anteriormente provocó una mortalidad de 99,5%, en donde 756 de los 760 ratones de control no tratados infectados murieron en 28 días, el periodo normal del ensayo.

15. Una 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 son alimentados con dieta normal no tratada. Los animales de control reciben la dieta normal no tratada durante el periodo de ensayo total y todos los animales se dejan alimentar a voluntad. Los ensayos se terminan 28 días después del día de infección. Un compuesto se juzga ac-
- 20.
- 25.
- 30.

tivo si ya sea salva uno o dos de 2 ratones en un grupo de ensayo, o 2 o más de 5 ratones en un grupo de ensayo en dos juegos, o prolonga el tiempo de supervivencia promedio per 4 días o más en comparación con controles no tratados.

5.

La dieta normal, usada en este procedimiento de ensayo, es un alimento comercial designado para ratones y ratas de laboratorio compuesto de los siguientes ingredientes: harina de hígado animal, harina de pescado, suero secado, escamas de maíz y trigo, maíz amarillo molido, sémola de avena

10.

molido, harina de soya descortezada, harina de germen de trigo, aceite de trigo, melaza de caña, harina de alfalfa deshidratada, aceite de soya, levadura de cerveza secada, levadura secada irradiada (fuente de vitamina D<sub>2</sub>) riboflavina, niacina, pantotenato de calcio, cloruro de colina, de palmitato de vitamina A, esteroI animal D-activado, -tocoferol, fosfato dicálcico, clorhidrato de tiamina, bisulfito sódico de menadiona (fuente de actividad de vitamina K), sal y vestigios de óxido manganoso, sulfato de cobre, carbonato de hierro, iodato de potasio, sulfato de cobalto y óxido de cinc.

15.

20.

Este alimento comercial tiene un análisis garantizado como que contiene un mínimo de 24,0% de proteína cruda, un mínimo de 4,0% de grasa pura y un máximo de 4,5% de fibra cruda.

25.

En el procedimiento de ensayo descrito anteriormente aquí, la dieta normal, en la cual se incorporó homogéneamente cantidades medidas de los compuestos de ensayo se administró a animales de ensayo infectados, mientras que la dieta normal no tratada se proporcionó a animales de control infectados.

30.

La siguiente Tabla I muestra la actividad contra infecciones en ratones de Mycobacterium Tuberculosis.

TABLA I

Compuesto del Ejemplo	Porcentaje de compuesto	Ratones vivos/Total ensayado, 28 días después de infección
5. 9	0,05 0,0125	5/5 2/5
10	0,05	4/5 3/5
11	0,05	5/5 3/5
10. 12	0,0125 0,05	2/5 2/5
13	0,0125 0,05	2/5 3/5
14	0,05	2/5 4/5
15. 15	0,05	4/5 4/5
16	0,05	2/5 4/5
17	0,05	2/5 2/5
18	0,05	2/5
20. 19	0,0125 0,05	2/5 5/5 4/5
20	0,05	5/5 4/5
21	0,0125 0,05	2/5 2/5
25. 22	0,05	4/5 3/5
23	0,05	4/5 4/5
24	0,05	4/5 3/5
30. 25	0,05	4/5 4/5

TABLA I (continuación)

Compuesto del Ejemplo	Porcentaje de compuesto	Ratones vivos/Total ensayado, 28 días después de infección
5. 26	0,05	5/5 4/5
27	0,05	5/5
28	0,05	5/5
10. 29	0,0125 0,05	4/5 2/5 5/5 5/5
30	0,0125 0,05	3/5 3/5 5/5 5/5
31	0,0125 0,05	5/5 2/5 4/5
15. 32	0,05	4/5 4/5
33	0,0125 0,05	5/5 4/5 5/5 5/5
34	0,05	2/5 4/5
20. 35	0,0125 0,05	2/5 2/5 5/5
36	0,0125 0,05	3/5 3/5 3/5
25. 37	0,05	3/5
38	0,05	3/5
39	0,0125 0,05	4/5 2/5
40	0,05	2/5 2/5
30. 41	0,0125 0,05	2/5 2/5 5/5 4/5

TABLA I (continuación)

Compuesto del Ejemplo	Porcentaje de compuesto	Ratones vivos/Total ensayado, 28 días después de infección
5. 42	0,0125 0,05	4/5 4/5 5/5 5/5
43	0,0125 0,05	3/5 3/5
44	0,05	2/5
10. 45	0,05	3/5 3/5
46	0,0125 0,05	4/5 5/5
47	0,05	2/5
48	0,05	5/5
15. 49	0,05	2/5
50	0,05 0,0125	5/5 2/5
51	0,05	4/5
52	0,05 0,0125	5/5 3/5
20. 53	0,05	2/5
54	0,05	2/5
55	0,05	3/5

25. Composiciones que contienen como el componente activo una 2-(1,3-diazacicloalquénil)-2-hidrazona de una calcona substituida 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

30. terapéutico de infecciones de tuberculosis en dosis dia-

5. rias que varían de 2 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. El régimen de dosis puede regularse para proveer una respuesta terapéutica óptima. Así, por ejemplo, pueden administrarse diariamente dosis diversas más pequeñas, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según se indica por los requerimientos o la situación terapéutica particular.

10. Los compuestos activos de la presente invención pueden incorporarse con portadores farmacéuticamente aceptables tales como excipientes y utilizarse, por ejemplo, en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, líquicos, tónicos, emulsiones, suspensiones o similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 5% del componente activo. El porcentaje en las composiciones y preparaciones puede, naturalmente, ser variado y puede convenientemente estar entre 10% y 60% más del peso de la unidad. La cantidad de compuesto en tales composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosificación adecuada. Composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que una forma de unidad de dosis contienen

15. de aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg del compuesto activo. Además del compuesto terapéutico pueden estar presentes excipientes, aglutinantes, rellenos, y otros ingredientes terapéuticamente inertes necesarios en la formulación de la deseada preparación farmacéutica.

20. 25.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos de la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4,4'-diclorocalcona

5. Una porción de 5,55 g (0,02 mol) de 4,4'-diclorocalcona, preparada como se describe por Straus y Ackerman, Ber. 42, 1802 (1909), 3,60 g (0,02 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico en 100 ml de n-propanol se somete en ebullición durante 1 hr y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales que se separan se recogen por filtración y se lavan con éter. Se recogen más cristales concentrando el filtrado. Los cristales combinados se recrystalizan con 400 ml de etanol para proporcionar 7,08 g de producto cristalino blanco, punto de fusión 226,5°-227,5°C.
- 10.
15. Análisis calculado para  $C_{18}H_{16}N_4Cl_2$ . HBr: C, 49,11; 48,91; H, 4,03; N, 12,96; Cl, 15,49; Br, 18,63.

EJEMPLO 2

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 3-(4-clorofenil)-2'-acrilonaftona

20. Una porción de 2,9 g (0,01 mol) de 3-(4-clorofenil)-2'-acrilonaftona, 1,8 g (0,01 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico de 48% en 100 ml de propanol se someten a reflujo durante 6 horas, se clarifica mientras está caliente y se enfría a -10°C durante 3 horas. El precipitado que se forma se recoge, se lava con 50 ml de propanol y luego con 200 ml de éter y finalmente se seca a 60°C bajo presión reducida, proporcionando 2,7 g de producto, punto de fusión 214-6°C.
- 25.
30. Análisis calculado para  $C_{22}H_{19}N_4Cl$ . HBr: C, 57,97; H, 4,42; N, 12,29; Cl, 7,78; Br, 17,53. Hallado: C, 57,96; H 4,86;

N, 12,09; Cl, 8,11; Br, 18,26.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4,4'-dicloro- $\beta$ -metilcalcona

5. Una porción de 1,80 g (0,0062 mol) de 4,4'-dicloro- $\beta$ -metilcalcona, preparada como se describe por Carrie y Richard, Compt. rend. 257, 2849 (1963), 1,20 g (0,0066 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico en 100 ml de etanol se calientan hasta ebullición durante 2 horas durante cuyo tiempo el etanol es reemplazado con n-propanol y el volumen es reducido a 30 ml. La mezcla se enfría y los cristales blancos que se forman se recogen y se secan proporcionando 2,0 g del producto, punto de fusión 248<sup>o</sup>-249<sup>o</sup>C. Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> · HBr: C, 50,25; H, 4,22; N, 12,33; Cl, 15,61; Br, 17,59. Hallado: C, 49,92; H, 4,14; N, 12,52; Cl, 14,62; Br, 18,07.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4'-cloro-2,3,5,6-tetrametilcalcona

20. Una porción de 4,45 g (0,0149 mol) de 4'-cloro-2,3,5,6-tetrametilcalcona, una porción de 3,0 g (0,0166 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 5 gotas de ácido bromhídrico en 50 ml de n-propanol se calientan hasta ebullición. Los materiales de partida sólidos se disuelven justo antes del punto de ebullición y luego sale gradualmente de la solución un sólido blanco. Luego de una ebullición de 20 minutos con la adición de 20 ml de n-propanol la solución caliente se filtra proporcionando cristales blancuzcos. Ebullición adicional del filtrado proporciona cristales adicionales. Los cristales se lavan con n-propanol y benceno y
- 25.
- 30.

se secan, proporcionando 5,40 g, punto de fusión 254-256°C.

Análisis calculado para:  $C_{22}H_{25}N_4Cl$  . HBr: C, 57,22; H, 5,67; N, 12,13; Cl, 7,67; Br, 17,30. Hallado: C, 56,89; H, 5,70; N, 12,39; Cl, 7,94; Br, 18,17.

5.

EJEMPLO 5

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4'-cloro-3-metilcalcona

10.

Una porción de 7,65 g (0,03 mol) de 4'-cloro-3-metilcalcona, 5,70 g (0,031 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 5 gotas de ácido bromhídrico se disuelven en 100 ml de n-propanol y se someten a ebullición durante 30 minutos. La mezcla se concentra hasta aproximadamente 30 ml y se agregan 30 ml de éter. Los cristales que se forman se lavan con n-propanol y se secan, proporcionando 11,86 g de producto, punto de fusión 217-219°C. Análisis calculado para  $C_{19}H_{19}N_4Cl$  . HBr: C, 54,37; H, 4,80; N, 13,35; Cl, 8,44; Br, 19,04. Hallado: C, 53,89; H, 4,79; N, 13,52; Cl, 8,18; Br, 19,61.

15.

EJEMPLO 6

20.

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 2,4,4'-triclorocalcona

25.

Una porción de 62 g (0,02 mol) de 2,4,4'-triclorocalcona, 3,7 g (0,02 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 8 gotas de ácido bromhídrico al 48% se disuelven en 150 ml de n-propanol y se agita a temperatura de reflujo. Se forma un precipitado pesado en aproximadamente 30 minutos, se agrega un poco de n-propanol y la mezcla se agita a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfría a -10°C, y el precipitado se recoge y se lava con n-propanol y éter y se seca al aire. El producto se recrystaliza con 400 ml de

30.

etanol caliente y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con un poco de etanol y luego con éter, y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. Rendimiento 2,8 g, punto de fusión  $248-249^{\circ}\text{C}$ .

5. Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{Cl}_3 \cdot \text{HBr}$ : C, 45,55; H, 3,40; N, 11,81; Cl, 22,41; Br, 16,84. Hallado: C, 45,50; H, 3,42; N, 11,87; Cl, 22,02; Br, 17,88.

EJEMPLO 7

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4-bromo-4'-clorocalcona

10.

Una porción de 3,3 g (0,01 mol) de 4-bromo-4'-clorocalcona, comercialmente asequible de Aldrich Chemical Company, 1,9 g (0,01 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 5 gotas de ácido bromhídrico al 48% se disuelven en 100 ml de n-propanol. La solución se agita a temperatura de reflujo durante 7 horas y luego se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado, que se forma lentamente, se recoge, se lava con n-propanol y éter y se seca al aire. El producto se recristaliza con 100 ml de n-propanol, se clarifica, se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con un poco de propanol y éter y luego se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida proporcionando 2,3 g, punto de fusión  $223-225^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{BrCl} \cdot \text{HBr}$ : C, 44,61; N, 3,54; H, 11,56. Hallado: C, 44,74; H, 3,73; N, 11,81.

15.

20.

25.

EJEMPLO 8

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4-cloro-4'-etoxicalcona

Una porción de 8,6 g (0,03 mol) de 4-cloro-4'-etoxicalcona, 5,5 g (0,03 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 7 mg de ácido bromhídrico al 48% en 200 ml de

30.

- n-propanol se somete a reflujo durante 8 horas. La solución se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado que se forma se recoge, se lava con n-propanol y éter y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. El producto se recrystaliza con 100 ml de n-propanol y se enfría  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con n-propanol frío y éter y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida, proporcionando 5,9 g, punto de fusión  $216-217^{\circ}\text{C}$ .
5. Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OCl} \cdot \text{HBr}$ : C, 53,41; H, 4,93; N, 12,46; Cl, 7,88; Br, 17,77. Hallado: C, 53,38; H, 5,05; N, 12,59; Cl, 7,81; Br, 18,11.
- 10.

EJEMPLO 9

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4'-cloro-2,5-dimetilcalcona

- Una porción de 5,4 g (0,02 mol) de 4'-cloro,2,5-dimetilcalcona, 3,65 g (0,02 + mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 5 gotas de ácido bromhídrico en 50 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 10 minutos. Los cristales que se forman se recogen por filtración y se lavan con dos porciones de 15 ml de etanol proporcionando 7,39 g, punto de fusión  $257,5-258,5^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{Cl} \cdot \text{HBr}$ : C, 55,38; H, 5,11; N, 12,92. Hallado: C, 55,03; H, 5,03; N, 12,90.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 10

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 3-(9-antril)-4'-cloro-acrilofenona

- Una porción de 6,8 g (0,02 mol) de 3-(9-antril)-4'-cloroacrilofenona, 3,6 g (0,02 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 5 gotas de ácido bromhídrico se agregan a 100 ml de propanol. La mezcla se somete a ebullición durante aproximadamente 20 minutos y luego se deja reposar durante la
- 25.
- 30.

5. noche. Se forma un sólido amarillo. La mezcla se somete a ebullición durante 15 minutos y luego se filtra mientras está caliente para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se lava con etanol. Una ebullición adicional del filtrado proporciona agujas amarillas. El producto combinado se recrystaliza disolviendo en metanol en ebullición (400 ml) filtrando y concentrando. El rendimiento 6,56 g, punto de fusión 261-263°C. Análisis calculado para  $C_{26}H_{21}N_4Cl$  . HBr: C, 61,74; H, 4,38; N, 11,07; Cl, 7,01; Br, 15,79. Hallado: C, 61,47; H, 4,43; N, 11,08, Cl, 7,12; Br, 15,95.

EJEMPLO 11

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-diclorocalcona

15. Una porción de 3,1 g de iodhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina, 3,5 g de 4,4'-diclorocalcona, 3,5 g de cloruro de plata y 7 gotas de ácido clorhídrico concentrado se agregan a 100 ml de n-propanol. La mezcla se agita a reflujo durante 9 1/2 horas, se clarifica mientras está caliente y se enfría a -10°C durante la noche. El precipitado se recoge, se lava con n-propanol frío por 25 ml de agua y 100 ml de éter y se seca al aire. El producto se recrystaliza con 100 ml de isopropanol, se enfría a -10°C, se recoge y se lava con 15 ml de isopropanol frío, 100 ml de éter y se seca a 60°C bajo presión reducida. El rendimiento es 1,1 g, punto de fusión 221-223°C. Análisis calculado para  $C_{20}H_{20}N_4Cl_2$  . HCl: C, 56,68; H, 5,00; N, 13,22; Cl, 25,10. Hallado: C, 57,35; H, 5,13; N, 13,27; Cl, 24,43.

EJEMPLO 12

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4'-cloro-4-fenilcalcona

30.

5. Una mezcla de 6,4 g (0,02 mol) de 4'-cloro-4-fenilcalcona (preparada como se describe por Kozlov, y otros, Chem. Abst., 58, 7858a (1963)), 3,62 g (0,02 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico en 125 ml de n-propanol se agitan y se calientan hasta ebullición. El calentamiento se continúa hasta que la solución se concentra hasta aproximadamente 100 ml. La mezcla se enfría y el precipitado amarillo pálido se recoge por filtración, se lava con n-propanol y se seca. Rendimiento 8,0 g, punto de fusión 247-248°C. Análisis calculado para  $C_{24}H_{21}N_4Cl \cdot HBr$ : C, 59,83; H, 4,60; N, 11,67. Hallado: C, 60,32; H, 4,73; N, 11,90.

#### EJEMPLO 13

#### Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4-cloro-4-fenilcalcona

15. Se agita y se calienta hasta ebullición una mezcla de 6,2 g (0,02 mol) de 4-cloro-4'-fenilcalcona [preparada como se describe por Kushwaha, y otros, Chem. Abst. 66, 65236p (1967)]<sup>7</sup>, 3,62 g (0,02 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico en 125 ml de n-propanol. El calentamiento se continua hasta que el volumen es reducido a 50-60 ml. La mezcla se enfría. El producto se recoge por filtración, se lava con n-propanol y se seca proporcionando 8,0 g, punto de fusión 247-248°C.

#### EJEMPLO 14

#### Preparación de (1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-diclorocalcona

25. Una mezcla de 8,3 g (0,03 mol) de 4,4'-diclorocalcona 4,8 g (0,03 + mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina y 8 gotas de ácido clorhídrico concentrado
- 30.

5. en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 16 horas. La solución se clarifica y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se diluye una pequeña porción con éter hasta que se forma un precipitado. La suspensión se agrega al resto de la solución de n-propanol y se mantiene a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 5 horas. El precipitado se recoge y se lava con 20 ml de n-propanol. Rendimiento 6,8 g, punto de fusión  $224-226^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Cl} \cdot \text{HCl}$ . C, 55,69; H, 4,67; N, 13,67; Cl, 25,96. Hallado: C, 55,72; H, 4,75; N, 13,63; Cl, 25,74.

10.

EJEMPLO 15

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4-cloro-4'-(trifluorometil)calcona

15. Una mezcla de 6,2 g (0,02 mol) de 4-cloro-4'-(trifluorometil)calcona, 3,62 g (0,02 mol de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico en 150 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 2 horas. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente. El precipitado se recoge por filtración y se lava con n-propanol. Rendimiento 7,8 g, punto de fusión  $270^{\circ}\text{C}$ , se resolidifica y luego funde nuevamente a  $315^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{F}_3\text{Cl}$ . HBr: C, 48,17; H, 3,62; N, 11,83. Hallado: C, 48,36; H, 3,65; N, 11,99.

20.

EJEMPLO 16

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4,4'-bis(trifluorometil)calcona

25. Una mezcla de 6,9 g (0,02 mol) de 4,4'-bis-(trifluorometil)calcona, 3,62 g (0,02 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico en 150 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 2 horas y luego se enfría. El precipitado se recoge, se lava con n-pro-

30.

panol y se seca. Rendimiento 5,5 g; se funde a aproximadamente 270°C; se vuelve a solidificar y luego funde a aproximadamente 300°C. Análisis calculado para  $C_{20}H_{16}N_4F_6$ . HBr: C, 47,35; H, 3,38; N, 11,05. Hallado: C, 47,27; H, 3,18; N, 10,92.

5.

EJEMPLO 17

Preparación de (1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazona de clorhidrato de 4,4'-dicloro- -metilcalcona

10.

Una mezcla de 4,4 g (0,015 mol) de 4,4'-dicloro- -metilcalcona y 2,25 g (0,015 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,5-tetrahidropirimidina en 50 ml de n-propanol que contiene 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado se somete a ebullición durante 1 hora. El solvente se reemplaza con metilcelosolve y se continúa la ebullición durante 1 hora. La mezcla se enfría. El precipitado se recoge y se recristaliza con

15.

metanol-etanol, proporcionando 2,35 g, punto de fusión 252-258°C. Una segunda cosecha funde a 259-262°C. Estas cosechas se combinan y se disuelven en 40 ml de metanol caliente y 2,2 ml de hidróxido de sodio 10N. Se agrega una porción de 15 ml de agua. El precipitado se recoge, se lava con agua y 10 ml de metanol y se seca proporcionando 4,29 g, punto de fusión 145-146,5°C.

20.

Estos 4,29 g se disuelven en 80 ml de cloroformo y se agrega ácido clorhídrico 6,7 N en 2-propanol. Los cristales blancos se recogen y se lavan con cloroformo y etanol proporcionando 4,06 g del producto del encabezamiento, punto

25.

de fusión 254-255°C. Análisis calculado para  $C_{20}H_{20}N_4Cl_2$ . HCl: C, 56,69; H, 4,99; N, 13,22; Cl, 25,09. Hallado: C, 56,55; H, 5,16; N, 13,36; Cl, 24,85.

EJEMPLO 18

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4'-cloro-4-(trifluormetil)calcona

5. Una mezcla de 6,2 g (0,02 mol) de 4'-cloro-4-(trifluormetil)calcona, 3,62 g (0,02 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 3 gotas de ácido bromhídrico en 150 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 2 horas y luego se deja reposar durante 2 días. El sólido que se forma se lava con n-propanol, proporcionando 5,1 g, punto de fusión 250-253°C. Análisis calculado para  $C_{19}H_{17}N_4ClF_3 \cdot HBr$ : C, 48,17; H, 3,62; N, 11,83. Hallado; C, 47,64; H, 3,57; N, 11,84.

EJEMPLO 19

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4'-bromo-4-clorocalcona

15. Una mezcla de 9,6 g (0,03 mol) de 4'-bromo-4-clorocalcona, 6,0 g (0,03 mol) de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 12 gotas de ácido bromhídrico al 48% en 200 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 8 horas, se clarifica mientras está caliente y luego se enfría a -10°C. El precipitado se recoge, se lava con 75 ml de n-propanol frío y luego 200 ml de éter y se seca a 60°C bajo presión reducida. Rendimiento 9,1 g, punto de fusión 223-224°C. Análisis calculado para  $C_{18}H_{16}N_4BrCl$ . HBr: C, 44,61; H, 3,54; N, 11,56; Cl, 7,32; Br, 32,98. Hallado: C, 44,55; H, 3,53; N, 11,56; Cl, 7,53; Br, 32,62.

EJEMPLO 20

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de bromhidrato de 4'-cloro-3-(2-naftil)acrilofenona

30. Una mezcla de 4,5 g (0,015 mol) de 4'-cloro-3-(2-naftil)acrilofenona, 3,0 g (0,017 mol) de bromhidrato de 2-hi-

drazino-2-imidazolina y 8 gotas de ácido bromhídrico al 48% en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 8 horas y luego se clarifica mientras está caliente. El precipitado se lava con 50 ml de n-propanol frío y luego 100 ml de éter y se seca a 60°C bajo presión reducida. Rendimiento 3,1 g, punto de fusión 235-236°C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{19}N_4Cl$  . HBr: C, 57,97; H, 4,42; N, 12,29; Br, 17,53; Cl, 7,78. Hallado: C, 57,91; H, 4,43; N, 12,27; Br, 16,91; Cl, 7,90.

5.

10.

EJEMPLO 21

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-dicloro- $\beta$ -metilcalcona

Una mezcla de 4,4 g (0,015 mol) de 4,4'-dicloro- $\beta$ -metilcalcona, 2,5 g (0,015 + mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 50 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 1 hr. Se agrega éter y se forma un precipitado. Este material se recristaliza disolviendo en cloroformo y agregando benceno y luego concentrando para eliminar la mayor parte del cloroformo. El producto se recupera como un sólido blanco, rendimiento 4,5 g, punto de fusión 157-160°C.

15.

20.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{22}N_4Cl_2$  . HCl: C, 57,62; H, 5,29; N, 12,80; Cl, 24,29. Hallado: C, 57,58; H, 5,36; N, 12,68; Cl, 24,77.

25.

EJEMPLO 22

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de n-propanolato de clorhidrato de 4'-cloro-4-fenilcalcona

Una mezcla de 6,2 g (0,02 mol) de 4'-cloro-4-fenilcalcona, 3,30 g (0,02 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 3 gotas de ácido clorhídrico

30.

co concentrado en 100 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 1 hora y luego se almacena durante la noche a 5°C.

El producto se recoge por filtración, rendimiento 8,0 g, punto de fusión 150-153°C. Análisis calculado para  $C_{26}H_{25}N_4Cl \cdot HCl$ :  $C_3H_8O$ : C, 66,33; H, 6,53; N, 10,66. Hallado: C, 66,56; H, 6,84; N, 10,38.

5.

EJEMPLO 23

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4'-cloro-4-(trifluormetil)calcona

10.

Una mezcla de 6,2 g (0,02 mol) de 4'-cloro-4-(trifluormetil)calcona, 3,3 g (0,02 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 75 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 1 hr y se enfría durante la noche. El producto se recoge por filtración, rendimiento 3,3 g, punto de fusión 220-222°C. Análisis calculado para  $C_{21}H_{21}N_4Cl_2F_3 \cdot HCl$ : C, 55,15; H, 4,63; N, 12,25. Hallado: C, 55,14; H, 4,80; N, 12,15.

15.

EJEMPLO 24

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-bis(trifluormetil)calcona

20.

Una mezcla de 6,1 g (0,0178 mol) de 4,4'-bis(trifluormetil)calcona, 2,93 g (0,0178 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 75 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 2 hr y se enfría durante la noche. El producto se recoge proporcionando 2,5 g, punto de fusión 230-233°C. Análisis calculado para  $C_{22}H_{21}N_4ClF_6 \cdot HCl$ : C, 53,84; H, 4,31; N, 11,42. Hallado: C, 53,75; H, 4,07; N, 11,27.

25.

EJEMPLO 25

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4-bromo-4'-clorocalcona

5. Una mezcla de 3,2 g (0,01 mol) de 4-bromo-4'-clorocalcona, 1,7 g (0,01 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de etanol al 80% se agita a reflujo durante 7 hr y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recoge, se lava con éter y se seca a 60°C bajo presión reducida. El producto se disuelve en 50 ml de benceno y 50 ml de cloroformo en la ebullición, se clarifica y luego se enfría a -10°C. La mezcla se diluye con 100 ml de éter y se deja reposar a -10°C. El precipitado se recoge, se lava con éter y se seca a 60°C bajo presión reducida. Rendimiento 0,6 g, punto de fusión 221-224°C. Análisis calculado para  $C_{20}H_{20}N_4ClBr \cdot HCl$ : C, 51,30; H, 4,52; N, 11,97; Cl, 15,14; Br, 17,07. Hallado: C, 51,61; H, 4,49; N, 11,21; Cl, 15,99; Br, 15,99.

EJEMPLO 26

20. Preparación de 4-metil-2-imidazolin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-diclorocalcona

25. Una mezcla de 3,10 g (0,0112 mol) de 4,4'-diclorocalcona, 2,25 g (0,0112 mol) de diclorhidrato de 2-hidrazino-4-metil-2-imidazolina y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de etanol se somete a ebullición durante 1 hora. La mezcla se concentra hasta 15 ml. La mezcla se concentra dos veces con la adición de benceno para eliminar todo etanol. Se agrega una porción de 10 ml de éter. Se forman cristales luego de aproximadamente 1 hora. Se agrega una porción de 15 ml de benceno y el producto se recoge por filtración,
- 30.

se lava con benceno y se seca proporcionando 3,39 g, punto de fusión 199-200°C. Análisis calculado para  $C_{19}H_{18}N_4Cl_2$ . HCl: C, 55,70; H, 4,67; N, 13,68. Hallado: C, 55,42; H, 4,80; N, 13,57.

5.

EJEMPLO 27

Preparación de 4-metil-2-imidazolin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-dicloro- $\beta$ -metilcalcona

10.

Una mezcla de 3,05 g (0,0105 mol) de 4,4'-dicloro- $\beta$ -metilcalcona; 2,1 g (0,0112 mol) de diclorhidrato de 2-hidrazino-4-metil-2-imidazolina y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado en una mezcla de 15 ml de cloroformo y 40 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 1 hr y luego se concentra hasta una goma que se cristaliza con benceno-cloroformo-hexano como cristales blancos. Estos cristales se lavan con etanol. Rendimiento 2,47 g., punto de fusión 238-240°C.

15.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{20}N_4Cl_2$ . HCl: C, 56,69; H, 4,99; N, 13,22; Cl, 25,10. Hallado: C, 56,32; H, 4,94; N, 13,26; Cl, 24,97.

EJEMPLO 28

20.

Preparación de 4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepina-2-il-hidrazona de clorhidrato de 3,3-bis(p-clorofenil)acrilofenona

25.

Una mezcla de 3,53 g (0,01 mol) de 3,3-bis-(p-clorofenil)acrilofenona, 1,75 g (0,01 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepina y 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 50 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 1 hora con la adición de aproximadamente 0,1 g más la hidracina. La mezcla se concentra hasta una goma que se disuelve en cloroformo. Esta mezcla se concentra y se agrega a benceno y hexano. El producto se recoge y se recristaliza con cloroformo-benceno-hexano proporcionando 5,56 g.

30.

Este producto se recristaliza con cloroformo-benceno-éter, seguido por recristalización con aproximadamente 10 ml de etanol con enfriamiento a  $-5^{\circ}\text{C}$ , y finalmente con cloroformo-benceno-éter proporcionando el producto del encabezamiento como cristales blancos, 3,74 g, punto de fusión  $154-156^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl}$ ; C, 62,48; H, 5,04; N, 11,21; Cl, 21,27. Hallado: C, 62,29; H, 5,07; N, 10,72; Cl, 20,79.

EJEMPLO 29

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-bis(metiltio)calcona

Una suspensión compuesta de 6,0g (0,02 mol) de 4,4'-bis-(metiltio)calcona, 3,4 g (0,02 + mol) de clorhidrato de 2-hidro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 3 horas, se clarifica mientras está caliente y luego se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Una pequeña porción de esto se diluye con éter que induce un precipitado. Esta porción luego se agrega a la solución fría principal y se mantiene a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con 100 ml de n-propanol frío y luego 100 ml de éter y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. Rendimiento 4,9 g, punto de fusión  $198-200^{\circ}\text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ ; C, 59,10; H, 6,09; N, 12,53; S, 14,34; Cl, 7,93. Hallado: C, 58,84; H, 6,03; N, 12,49; S, 14,00; Cl, 7,91.

El material de partida 4,4'-bis(metiltio)-calcona, se prepara mediante la reacción de 4-metiltiobenzaldehído y 4'-metiltioacetofenona en solución de metanol en presencia de hidróxido de sodio acuoso.

Luego se recristalización con 2-metoxietanol, el compuesto funde a 128-219°C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{16}OS_2$ : C, 67,96; H, 5,37; S, 21,35.  
Hallado: C, 68,77; H, 5,50; S, 21,88.

5.

EJEMPLO 30

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de  $\beta$ ,4,4'-trimetilcalcona

10.

Una mezcla de 4,2 g (0,0168 mol) de  $\beta$ ,4,4'-trimetilcalcona, 2,9 g (0,0176 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 50 ml de etanol se somete a ebullición durante 1 1/2 horas y luego se concentra hasta una goma amarilla, agregando benceno para reemplazar el etanol. Se agrega éter y la mezcla se tritura proporcionando un sólido blanco.

15.

El sólido se disuelve en cloroformo y luego se filtra. El filtrado se concentra agregando benceno. Los cristales blancos se recogen y se lavan con benceno y éter y se seca. Rendimiento 4,91 g, punto de fusión 138-143°C. Análisis calculado para  $C_{23}H_{28}N_4 \cdot HCl$ : C, 69,60; H, 7,36; N, 14,11; Cl, 8,93.  
Hallado: C, 69,28; H, 7,37; N, 13,98; Cl, 8,83.

20.

EJEMPLO 31

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 1,1,3-tris(4-clorofenil)-1-propen-3-ona

25.

Una mezcla de 3,9 g (0,01 mol) de 4'-cloro-3,3-bis(p-clorofenil)acrilofenona, 1,9 g (0,01 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 40 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 1,5 horas con la adición de 0,15 g de hidrazina. La mezcla se concentra hasta cerca de una goma, se agrega éter y la mezcla se tritura hasta un sólido gomoso.

30.

5. La goma se disuelve en cloroformo y luego se concentra. La adición de ácido clorhídrico etanólico y benceno provoca la formación de un sólido blanco. El sólido se lava con éter y hexano y luego se recristaliza con etanol y se lava con éter proporcionando 1,71 g, punto de fusión 224-225°C. Análisis calculado para  $C_{26}H_{23}N_4Cl_3 \cdot HCl$ : C, 58,45; H, 4,53; N, 10,48; Cl, 26,54. Hallado: C, 58,25; H, 4,42; N, 10,61; Cl, 26,49.

EJEMPLO 32

10. Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4-cloro-4'-(metilsulfonil)calcona

15. Una mezcla de 6,4 g (0,02 mol) de 4-cloro-4'-(metilsulfonil)calcona, 3,5 g (0,02 + mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 4 1/2 horas, se clarifica y se enfría a -10°C. El precipitado se recoge, se lava con n-propanol frío y luego con éter y se seca a 60°C bajo presión reducida. Rendimiento 5,1 g, punto de fusión 232-234°C. Análisis calculado para  $C_{21}H_{23}N_4O_2SCl$  . HCl: C, 53,96; H, 5,18; N, 11,99; S, 6,86; Cl, 15,17. Hallado: C, 53,27 H, 5,17 N, 11,55; S, 6,84; Cl, 14,87.

EJEMPLO 33

25. Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4'-cloro-4-(metiltio)calcona

30. Una mezcla de 5,8 g (0,02 mol) de 4'-cloro-4-(metiltio)calcona, 3,5 g (0,02 + mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 4 1/2, se clarifica y se enfría a -10°C. El precipitado se recoge, se lava con 50 ml de n-propanol frío y

5. luego 100 ml de éter y se seca al aire. Este sólido se disuelve en 100 ml de cloroformo y 200 ml de benceno en la ebullición, se clarifica y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se concentra hasta aproximadamente 75 ml, se diluye con 125 ml de benceno y se calienta hasta ebullición. La mezcla se diluye a 500 ml con éter y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con 400 ml de éter y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$ . bajo presión reducida. Rendimiento 4,1 g, punto de fusión  $218-220^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{SCl} \cdot \text{HCl}$ : C, 57,93; H, 5,56; N, 12,87; S, 7,36; Cl, 16,29. Hallado: C, 57,77; H, 5,57; N, 13,22; S, 8,07; Cl, 16,40.

#### EJEMPLO 34

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4-cloro-4'-(metiltio)calcona

15. Una mezcla de 5,7 g (0,02 mol) de 4-cloro-4'-(metiltio)calcona, 3,5 g (0,02 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 5 horas, se clarifica mientras está caliente y luego se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con n-propanol frío y luego éter y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. Rendimiento 0,9 g, punto de fusión  $209-212^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{SCl} \cdot \text{HCl}$ : C, 57,93; H, 5,56; N, 12,87; S, 7,36; Cl, 16,29. Hallado: C, 57,91; H, 5,59; S, 7,37.

#### EJEMPLO 35

Preparación de 2-imidazolin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4'-cloro-4-metoxicalcona

30. Una mezcla de 4,8 g de 4'-cloro-4-metoxicalcona, 2,4 g de clorhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 10 gotas

de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 7 horas, se clarifica y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La solución se diluye con 100 ml de éter y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se filtra y el filtrado se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con éter y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. Rendimiento 3,8 g, punto de fusión  $206-207^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OCl} \cdot \text{HCl}$ : C, 58,32; H, 5,15; N, 14,32; Cl, 18,12. Hallado: C, 58,05; H, 5,35; N, 14,15; Cl, 17,96.

5.

10.

EJEMPLO 36

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinilhidrazona de clorhidrato de 4'-cloro-2,4,5,-trietoxicalcona

Una mezcla de 5,6 g (0,015 mol) de 4'-cloro-2,4,5-trietoxicalcona, 2,4 g (0,015 + mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla se somete a reflujo durante 3 horas más, se clarifica mientras está caliente y luego se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con 50 ml de n-propanol frío y luego 100 ml de éter y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. Rendimiento 6,6 g, punto de fusión  $237-238^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl} \cdot \text{HCl}$ : C, 59,17; H, 6,36; N, 11,04; Cl, 13,97. Hallado: C, 58,94; H, 6,44; N, 10,99; Cl, 13,87.

15.

20.

25.

EJEMPLO 37

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidro-3-pirimidinilhidrazona de clorhidrato de 4'-cloro-3,4,5-trimetoxicalcona

Una mezcla de 5,0 g (0,015 mol) de 4'-cloro-3,4,5-trimetoxicalcona, 2,4 g (0,015 + mol) de clorhidrato de

30.

5. 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml de n-propanol se agita a reflujo durante 5 horas, se clarifica mientras está caliente y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . El precipitado se recoge, se lava con 100 ml de n-propanol frío y 100 ml de éter, y se seca a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. Rendimiento 3,2 g, punto de fusión  $231-232^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$  . HCl: C, 56,78; H, 5,63; N, 12,04; Cl, 15,24. Hallado: C, 56,77; H, 5,74; N, 11,91; Cl, 14,88.

10. EJEMPLO 38

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de clorhidrato de 4-cloro-3',4'-dimetilcalcona

15. Una mezcla de 2,80 g (0,01 + mol) de 4-cloro-3,4'-dimetilcalcona, 1,80 g (0,01 + mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 6 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 60 ml de n-propanol se somete a ebullición durante 30 minutos y se concentra. La masa se filtra y se lava con etanol-éter obteniendo un sólido blanco. Este sólido se recristaliza disolviendo en cloroformo, concentrando y agregando etanol. Rendimiento 1,22 g, punto de fusión  $239-240^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{Cl}$  . HCl:  $1/4 \text{H}_2\text{O}$ : C, 62,65; H, 6,32; N, 13,29; Cl, 16,80. Hallado: C, 62,46; H, 6,32; N, 13,47; Cl, 16,71.

EJEMPLO 39

25. Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il-hidrazona de  $\beta$ ,2,2',5,5'-pentametilcalcona

30. Una mezcla de 5,7 g (0,02 mol) de  $\beta$ ,2,2'-5,5'-pentametilcalcona, 3,3 g (0,02 mol) de clorhidrato de 2-hidrazino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina y 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado en 60 ml de n-propanol se somete a

ebullición durante 1 hora, se enfría y se concentra. La goma amarilla se trata con una solución de hidróxido de sodio en exceso, se extrae con 100 ml de cloroformo, y se elimina bajo presión reducida, dejando un vidrio que se pulveriza hasta un sólido amarillo. Rendimiento 5,28 g, punto de fusión 57-68°C. Análisis calculado para  $C_{25}H_{32}N_4$ : C, 77,28; H, 8,30, N, 14,42. Hallado: C, 76,50; H, 8,36; N, 14,43.

EJEMPLO 40

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina-2-hidrazona de clorhidrato de 4-cloro-4'-metiltiocalcona

Una mezcla que consiste en 5,8 g de 4-cloro-4'-metiltiocalcona, 3,3 g de clorhidrato de 2-hidrazona-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 100 ml de n-propanol, y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado se agita a reflujo durante 4 horas. La solución caliente se clarifica y se enfría a -10°C. Se obtienen 4,5 g del compuesto del encabezamiento, punto de fusión 218-220°C. con descomposición. Análisis calculado para  $C_{20}H_{21}N_4SCl \cdot CHCl_3$ : C, 57,00; H, 5,26; N, 13,30; S, 7,61; Cl, 16,83. Hallado: C, 56,67; H, 5,29; N, 12,97; S, 7,65; Cl, 16,60.

EJEMPLO 41

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-hidrazona de n-propanalato de clorhidrato de 4-cloro-4'-dimetil-tiocarbamoiloxicalcona

Una mezcla que consiste en 6,9 g de 4,-cloro-4'-dimetiltiocarbamoilcalcona, 3,3 g de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 100 ml de n-propanol, y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado se agita a reflujo durante 90 minutos. La solución caliente se clarifica y enfría durante -10°C. El producto se cristaliza con n-propanol

de cristalización; rendimiento 4,8 g. Se ablanda a 120°C y funde claramente a 145°C. Análisis calculado para  $C_{22}H_{24}N_5OSCl$ . HCl .  $C_3H_7OH$ : C, 55,75; H, 6,18; N, 13,01; S, 5,95; Cl, 13,17. Hallado: C, 55,33; H, 5,43; N, 12,89; S, 5,87; Cl, 12,84.

5.

EJEMPLO 42

Preparación de 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-hidrazona de bromhidrato de 4-cloro-4'-metiltiocalcona

10.

Una mezcla que consiste en 4,3 g de 4-cloro-4'-metiltiocalcona, 3,5 g de bromhidrato de 5,5-dimetil-2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 100 ml de n-propanol y 5 gotas de ácido bromhídrico al 48% se agita bajo reflujo durante 90 minutos. La solución se clarifica y se enfría a temperatura ambiente. El precipitado inicial se elimina por filtración, y el filtrado se enfría a -10°C. Se obtiene el compuesto del encabezamiento puro y funde a 205-206°C.

15.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{25}N_4S_4Cl$  . HBr: C, 53,50; H, 5,31; N, 11,34; S, 6,49. Hallado: C, 53,55; H, 5,73; N, 10,93; S, 6,45.

EJEMPLO 43

20.

Preparación de 2-imidazolinil-2-hidrazona de clorhidrato de 3-(2-naftil)-2'-acrilonaftona

25.

Una mezcla de 6,1 g de 3-(2-naftil)-2'-acrilonaftona, 4 g de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina, 100 ml de n-propanol, y 5 gotas de ácido bromhídrico al 48% se somete a reflujo durante 6 horas. Enfriando la solución a -10°C. proporciona 5,8 g de compuesto puro que funde a 215-217°C. Análisis calculado para  $C_{26}H_{22}N_4$  . HBr: C, 66,25; H, 4,92; N, 11,89; Br, 16,95. Hallado: C, 65,94; H, 4,91; N, 11,63; Br, 6,43.

EJEMPLO 44

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-hidrazona de 4'-cloro-3,5-dimetilcalcona

5. Una mezcla de 2,8 g de 4'-cloro-3,5-dimetilcalcona, 1,7 g de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 40 ml de n-propanol y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado se somete a reflujo durante 1 hr. La solución luego se concentra hasta 15 ml de volumen y se agregan 20 ml de éter dietílico. El precipitado blanco se recoge y se re-
10. cristaliza con una mezcla de cloroformo y benceno, proporcionando 2,6 g del compuesto puro, que funde a 237-238°C. Análisis calculado para  $C_{21}H_{23}N_4Cl$ . HCl: C, 62,54; H, 6,00; N, 13,89; Cl, 17,57. Hallado: C, 62,56; H, 6,20; N, 14,04; Cl, 17,69.

EJEMPLO 45

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina-2-hidrazona de clorhidrato de 4,4'-bis(metiltio)- $\beta$ -metilcalcona

15. Una mezcla que consiste en 3,14 g de 4,4'-bis-(metiltio)- $\beta$ -metilcalcona, 1,6 g de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 75 ml de n-propanol y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado se somete a reflujo durante 90 minutos y se clarifica en caliente. Enfriando el filtrado proporciona un precipitado blanco que luego de re-
20. cristalización con etanol proporciona 1,9 g de producto puro, que funde a 253-254°C. Análisis calculado para  $C_{22}H_{26}N_4S_2$ . HCl: C, 59,11; H, 6,09; N, 12,53; S, 14,34; Cl, 7,93. Hallado: C, 59,20; H, 6,21; N, 12,62; S, 14,50; Cl, 7,93.

EJEMPLO 46

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina-2-hidrazona de clorhidrato de 4'-metiltio-4-fenilcalcona

30.

5. Una mezcla de 6,6 g de 4'-metiltio-4-fenilcalcona, 3,5 g de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 100 ml de n-propanol, y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado se calienta bajo reflujo durante 4 horas. La solución caliente se clarifica y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se forma un precipitado anaranjado-amarillo. Se recoge, se lava con n-propanol y éter dietílico, y se seca; rendimiento 6,9 g, punto de fusión  $235-236^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}$ . HCl: C, 67,44; H, 5,88; N, 12,10; S, 6,92; Cl, 7,66. Hallado: C, 66,84; H, 6,11; N, 12,23; S, 6,63; Cl, 7,75.

EJEMPLO 47

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina-2-hidrazona de clorhidrato de 4-bromo-4'-metiltioalcona

15. Una mezcla que consiste en 6,7 g de 4-bromo-4'-metiltioalcona, 3,4 g de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 100 ml de n-propanol, y 10 gotas de ácido clorhídrico concentrado se agita bajo reflujo durante 4 horas. Clarificación de la solución en caliente y enfriamiento a  $-10^{\circ}\text{C}$ . proporcionó 4,2 g del compuesto puro del encabezamiento que funde a  $225-226^{\circ}\text{C}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{BrS}$ . HCl: C, 51,56; H, 4,76; N, 12,03; S, 6,88; Cl, 7,61; Br, 17,15. Hallado: C, 51,02; H, 4,81; N, 11,58; S, 6,94; Cl, 7,69; Br, 17,34.

EJEMPLO 48

25. Preparación de 2-imidazolinil-2-hidrazona de clorhidrato de 4'-metiltio-3-(2-naftil)acrilofenona

30. Una mezcla de 6,1 g de 4'-metiltio-3-(2-naftil)acrilofenona, 4,0 g de bromhidrato de 2-hidrazino-2-imidazolina, 100 ml de n-propanol y 10 gotas ácido bromhídrico al 48% se calienta bajo reflujo. En 10 minutos, está presente un preci-

5. pitado pesado, requiriendo la adición de 75 ml de n-propanol para permitir agitación. Luego de 4 horas de calentamiento, la mezcla se filtra en caliente, el precipitado se lava con n-propanol y éter dietílico y se seca; rendimiento, 7,7 g, punto de fusión 232-233°C. Análisis calculado para  $C_{23}H_{22}N_4S$ . HBr: C, 59,10; H, 4,96; N, 11,99; S, 6,86; Br, 17,09. Hallado: C, 59,16; H, 5,17; N, 12,00; S, 6,92; Br, 16,87.

EJEMPLO 49

10. Preparación de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina-2-hidrazona de clorhidrato de 1,1,3-tris(4-clorofenil)-1-propen-3-ona

15. Una mezcla que comprende 3,87 g de 1,1,3-tris(4-clorofenil)-1-propen-3-ona, 1,65 g de clorhidrato de 2-hidrazino-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 40 ml de n-propanol y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado se somete a reflujo durante 1 hora y luego se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. La goma resultante se disuelve en cloroformo caliente, la solución se clarifica, y el cloroformo se elimina bajo presión reducida. El sólido residual se recristaliza con etanol para proporcionar 3,6 g de compuesto puro que funde a
20. 252-253°C. Análisis calculado para  $C_{24}H_{21}N_4Cl_3 \cdot HCl$ : C, 57,72; H, 4,26; N, 10,76; Cl, 27,26. Hallado: C, 57,46; H, 4,35; N, 10,63; Cl, 27,16.

EJEMPLO 50

25. Preparación de bromhidrato de 2-imidazolinil-2-hidrazona de 4-cloro-4'-iodocalcona

30. Una mezcla que comprende 7,4 g de 4-cloro-4'-iodocalcona, 4,0 g de ácido bromhídrico al 48% y 125 ml de n-propanol se agita y se calienta bajo un condensador de reflujo durante 3 horas. La solución caliente se clarifica y se enfría a -10°C. El precipitado color canela que se forma, se

lava con n-propanol frío y éter, y se seca; rendimiento 5,1 g, punto de fusión 307-210°C. Análisis calculado para  $C_{18}H_{16}N_4I Cl$  HBr: C, 40,67; H, 3,22; N, 10,54. Hallado: C, 41,11; H, 3,29; N, 10,52.

5.

N O T A

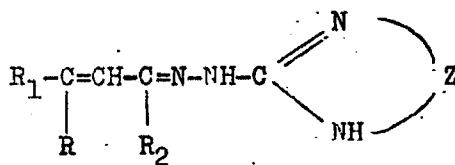
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 29 de Enero de 1974, bajo el número Ser. 437.549; acogándose 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 CALCONAS SUSTITUIDAS; caracterizándose por lo siguiente:

10.

15.

20.

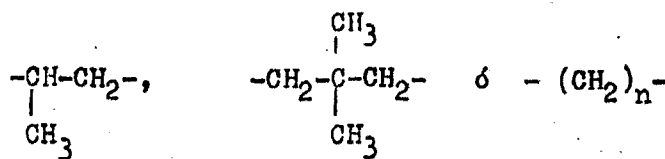
1.- Procedimiento para preparar calconas sustituidas, de fórmula



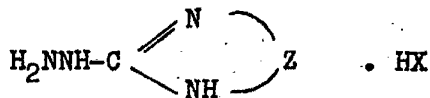
25.

en donde  $R_1$  y  $R_2$ , iguales o diferentes, son monohalofenilo, dihalofenilo, monometilfenilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, tetrametilfenilo, monoalcoxi  $C_1-C_4$  fenilo, dialcoxi  $C_2-C_8$  fenilo,  $C_1-C_4$  alquiltiofenilo, metilsulfonilfenilo, trifluorometilfenilo, antrilo, naftilo o bifenililo; R es hidrógeno, metilo o clorofenilo; Z es.

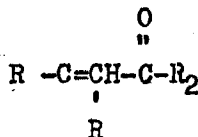
30.



5. donde n es 2, 3 ó 4; y X es cloro, iodo o bromo; caracterizado porque comprende calentar un compuesto de fórmula:



10. en donde Z y X son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula:



15. en donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente, en presencia de un disolvente hidrófilo y un ácido hidrohálico; y recuperar dicho compuesto.

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

20.

Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 OCT. 1976  
AMERICAN CYANAMID COMPANY.-

SÓRREZ ACEBA Y MABET

Procuradores y Gestores

