



PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de SCHERING, A.G. sociedad alemana, residente en Berlín, Luellerstrasse, 170-172. -----
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE FURANO DE LA SERIE DE LA PIRAZOLONA" .-----

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es sabido, que por condensación de acetil-acetato de etilo, con hidrazinas simétricas de alcoilo-fenilo o con hidrazinas de fenilo y subsiguiente alcoilación, se obtienen derivados de pirazolona, conocidos como anti-
5 piréticos en la terapéutica.

Se ha encontrado, que se consiguen compuestos especialmente activos de esta serie, si los derivados acil-acéticos de furfuril, apropiados para formar con hidrazina de fenilo un núcleo de pirazolona, se condensan
10 con hidrazina de fenilo en derivados de pirazolona.
Para la preparación de estos compuestos, se procede de la manera usual, por ejemplo, condensando un acil-



acetato de furfuril, tal como el acetyl-acetato de furfuril o el benzoil-acetato de furfuril, con hidrazinas de fenilo, substituídas simétricamente, por un radical alcoilo, como la hidrazina simétrica de metil-
5 fenilo o etil-fenilo, o bien, condensando primero acil-acetato de furfuril con hidrazina de fenilo y alcoilando luego, el compuesto de pirazolona obtenido.

En lugar del acetato de acilo, pueden emplearse asimismo, las correspondientes amidas, anilidas o compuestos similares de los ácidos acil-acéticos libres,
10 en la medida que sean capaces de reconstituír fácilmente el ácido acil-acético.

Pueden también someterse a la condensación, las hidrazinas de fenilo, substituídas en el radical fenilo
15 v. g. por algún grupo halógeno, nitro, amino, hidróxilo, sulfónico, carbóxico o análogo, radicales de hidrocarburos o por otros substituyentes. La reacción según la invención, se especifica con auxilio de los ejemplos de realización, siguientes:

20 E J E M P L O S

1.- 21 g. de acetyl-acetato de furfuril (preparado por reducción de acetyl-acetato de furfurilideno, mediante amalgama sódica en disolución alcohólica o por
25 vía catalítica, punto de ebullición 110-112° con 4 mm. de presión), se calientan en el baño maría hirviente con 10,8 g. de fenil-hidrazina y algunas gotas de alcohol absoluto. Al poco rato, comienza la separación de gotitas de agua y después de dos horas, cristaliza el producto reaccional, al ser triturado con éter. El produc-



to de la condensación, así obtenido, funde a 131-133°, tras la recristalización a partir de alcohol.

23,4 g. de esta furfural-pirazolona, se disuelven en una lejía de potasa al 20% conteniendo 11,2 g. de hidróxido potásico. Se añaden, bajo agitación y refrigeración glacial, 15,8 g. de sulfato dimetílico. Al cabo de poco tiempo, empieza la separación de aceite, que al reposar prolongadamente, se solidifica poco a poco y funde luego a 89°.

10 2.- 11 g. de fenil-metil-hidrazina y 21 g. de acetil-acetato de α -furfural, se agitan con 5 cm³ de alcohol, primero durante dos horas y luego se calientan durante otras dos horas a 150°. El producto bruto, es absorbido con benceno, purificado con agua y destilado, 15 después de secado y evaporado el disolvente al vacío de la bomba de aceite. De esta manera, se obtiene directamente 1-fenilo-2,3-dimetilo-4-furfural-pirazolona-5 pura, de punto de fusión a 89-91°.

3.- 1-fenilo-3-metilo-4-furfural-pirazolona-5.

20 Se calentaron durante tres horas a 170°, 80 g. de anilina y 20 g. de acetil-acetato de α -furfural. El aceite separado de la difenil-urea, fué malaxado con alcohol y después de reposar durante la noche, suministró 5,5 g. anilida acetil-acética del α -furfural, que 25 tras la recristalización a partir de acetato de etilo y ligroina (1.2) dió agujas prismáticas, de punto de fusión a 118-121°.



Cantidades equi-moleculares de la anilida y de la fenil-hidrazina se calentaron con un poco de alcohol durante 5 horas a 170°. El producto reaccional se destiló al vacío elevado. Una parte se solidificó en 1-fenilo-3-metilo-4-furfuril-pirazolona-5 pura.

4.- 1-tolilo-2,3-dimetilo-4-furfuril-pirazolona-5.

43 g. de acetyl-acetato de furfuril y 25
10 gramos de p-tolilo-hidrazina, se disolvieron bajo refrigeración, en 50 centímetros cúbicos de alcohol, mas 50 centímetros cúbicos de benceno, luego se calentaron durante dos horas al reflujo, el aceite remanente se adicionó con éter y un poco de metanol y se le abandonó a la cristalización lenta. Los cristales precipitados se lavaron con éter y se recrystalizaron a partir de ligroina y alcohol (3:1). Punto de fusión, 118-120°.

Se disuelven 15,4 gr. de potasa cáustica en
20 150 centímetros cúbicos de agua, se introducen 36,8 gramos de 1-p-tolilo-3-metilo-4-furfuril-pirazolona-(5) finamente pulverizada, que entran rápidamente en disolución, y luego, bajo agitación y refrigeración con agua glacial, se introducen a gotas, 21 gramos
25 de sulfato de dimetilo. La mezcla reaccional se agita todavía durante 30 minutos a 80°, se absorbe con benceno y se lava con álcali y agua. El residuo de benceno cristaliza al ser molido con éter. Recrystalizando a partir de la ligroína se obtienen agujas in-



coloras y laminillas de punto de fusión a 90-92°.

5.- 1-(p-nitrofenilo)-2,3-dimetilo-4-furfuril-pirazolona-5.

21 gramos de acetyl acetato del α -furfuril y
5 15 gramos de p-nitrofenilo-hidrazina, se calentaron al
reflujo en 100 centímetros cúbicos de toluol, durante
dos horas. El disolvente fué separado por destilación
al vacío, y el residuo molido con metanol y refrigerado
al 0°. Los cristales separados, se recrystalizaron con
10 negro animal a partir de metanol. Se originaron lami-
nillas amarillas-oro de punto de fusión a 169-170°.

Metilación: 6,5 gramos de la pirazolona arri-
ba descrita se disolvieron en 75 centímetros cúbicos de
acetona, con adición de 1,35 gramos de potasa cáustica
15 finamente pulverizada, luego se calentaron durante 5
minutos al reflujo, se añadieron 3 gramos de sulfato
dimetílico, pasando entonces el color, del violeta os-
curo al pardo claro, se calentó durante 5 minutos mas
al reflujo y se vertió en agua. 1 parte de la substan-
20 cia se solidificó. El producto bruto amarillo se re-
crystalizó a partir del metanol con un poco de negro
animal. Se obtuvieron agujas de cristal amarillo cla-
ro de punto de fusión a 74-76°.

Para la conversión de la 1-(p-nitrofenilo)-3-
25 metilo-4-furfuril-pirazolona-5 en la 1-(p-aminofenilo)-
3-metilo-4-furfuril-pirazolona-5, se disolvieron 17,7
gramos, en lejía de sosa al 10% y se saturó con diso-
lución de hidrosulfito, hasta decoloración completa.
El precipitado amarillo claro originado durante la no-
30 che, se recrystalizó a partir de alcohol; el polvo



amarillo se puso lentamente oscuro a partir de 150°, negro a 200° y claramente plástico a 260°. No fué posible observar un punto de fusión bien definido.

5 6.- 1-(p-bromfenilo)-2,3-dimetilo-4-furfuril-pirazolona-5.

12,5 gramos de acetil-acetato del α -furfuril y 10 gramos de p-bromfenilo-hidrazina se añadieron a 10 centímetros cúbicos de alcohol y se calentaron durante 3 horas al baño maría. La masa, que después del
10 enfriado estaba enteramente cristalizada, se puso de un blanco puro al ser lavada con éter y tras de la re-cristalización a partir de alcohol, suministró prismas cuadriláteros planos incoloros, de punto de fusión a 170-172°.

15 6,6 gramos de la 1-(p-bromfenilo)-3-metilo-4-furfuril-pirazolona fueron agitados en 25 centímetros cúbicos de acetona, con adición de 1,12 gramos de potasa cáustica finamente pulverizada, hasta disolución completa, añadiendo 2,8 gramos de sulfato dimetílico y
20 calentando durante 5 minutos al reflujo. La elaboración se realizó según se indicó mas arriba. A partir de éter de ligroina la 1-(p-bromfenilo)-2,3-dimetil-4-furfuril-pirazolona-5 cristalizó en láminas incoloras de punto de fusión a 103-105°.

25 7.- 1-(p-sulfofenilo)-3-metilo-4-furfuril-pirazolona-5.

38 gramos de ácido fenilo-hidrazin-4-sulfónico fueron neutralizados exactamente con solución de sosa,



completada la disolución a 300 centímetros cúbicos y se añadieron 42 gramos de acetyl acetato de α -furfuril, agitando la mezcla durante dos horas a 60°; refrigerada luego, hecha ácido al congo con ácido clorhídrico y decantado el líquido acuoso del aceite que se separó. Este último, fué lavado reiteradamente con agua y luego de malaxarlo y refrigerarlo se solidificó en un polvo oscuro, que se recristalizó a partir de agua caliente. La substancia no acusó punto de fusión.

10 8.- 1-(p-acetamidofenilo)-3-metilo-4-furfuril-pirazolona-5.

10 gramos de clorhidrato de p-acetaminofenil-hidrazina, se agitaron durante una noche con 8 centímetros cúbicos de acetyl-acetato de α -furfuril en 100 centímetros cúbicos de agua y con la adición de 1 centímetro cúbico de ácido sulfúrico concentrado. A la mañana siguiente, se había separado un aceite que fué absorbido en metanol y precipitado sucesivamente con éter. La segunda fracción se cristalizó parcialmente; el polvo blanco desprendido fué recristalizado a partir de alcohol y se le obtuvo entonces en pequeñas estrellas blancas de punto de fusión a 244-46°.

9.- 1,3-difenil-4-furfuril-pirazolona-5.

13,6 gramos de benzoil-acetato de α -furfuril (obtenido por reducción de benzoil-acetato de α -furfurilideno, punto de ebullición₃ 168-172°), y 5,4 gramos de fenil-hidrazina, se calentaron con cuatro centímetros cúbicos de alcohol durante dos horas a 80°,



malaxaron con éter y la pasta cristalina desprendida
fué recristalizada a partir de alcohol. Resultaron
agujas prismáticas de punto de fusión a 136-138°.

10.- 1-(p-tolilo)-3-fenil-4-furfuril-pirazolona-5.

5 27 gramos de benzoil-acetato de α -furfuril y 12
gramos de p-tolilo-hidrazina, se calentaron con 30 cen-
tímetros cúbicos de benceno durante dos horas a 80°. Del
contenido negro del matraz, se obtuvieron, después del
malaxado con éter, cristales que, recristalizados rei-
10 teradamente a partir de alcohol, dieron agujas incol-
ras de punto de fusión 135-137°.

11.- 1-(p-nitrofenilo)-3-fenil-4-furfuril-pirazo-
lona-5.

15 9,2 gramos de p-nitrofenilo-hidrazina y 16,1
gramos de acetato benzoil-acético de α -furfuril,
fueron calentados en 100 centímetros cúbicos de tolueno,
durante dos horas al baño maría. El disolvente fué
evaporado, malaxado con éter y tras un reposo prolon-
gado, se obtuvo a temperatura baja, un producto bruto,
20 sucio, que después de recristalizado repetidamente a
partir de alcohol, dió cristales amarillos, claros, de
punto de fusión a 203-205°.

12.- 1-(p-bromofenil)-2,3-dimetil-4-furfuril-
pirazolona-5.

25 9 gramos de acetyl-acetato de α -furfuril y
6 gramos de p-bromo-fenilo-hidrazina se calentaron du-
rante dos horas al baño maría en 30 centímetros cúbi-
cos de tolueno. La elaboración se practicó como de
costumbre. A partir de alcohol con negro animal,



cristalizó entonces, en grandes láminas incoloras de punto de fusión a 173,5-175°, la 1-(p-bromofenil)-3-metilo-4-furfuril-pirazolona-5. 2,7 gramos de esta pirazclona, 1,2 gramos de yoduro metílico y 5 centímetros cúbicos de metanol, se calentaron durante 6 horas a 100° en el tubo sellado, destilándose a 3 milímetros el aceite resultante y obteniéndose de esta manera, directamente, cristales incoloros de punto de fusión a 191-193°.

10 13.- 1-fenil-2-metil-3-(α -fúril)-4-furfuril-pirazolona -5.

60,8 gramos de furoil-acetato de etilo (punto de ebullición₁₄ 145-147°), fueron calentados durante 24 horas al reflujo a 155-160°, con cantidades equivalentes de furfurol (32,1 g.) y anhídrido acético (34 gramos). Después de separar por destilación las porciones no reaccionadas, se destiló como producto principal el furoil-acetato del α -furfurilideno, como aceite espeso amarillo, de punto de ebullición₆ 206-20
214°. 35 gramos de este acetato, se disolvieron en 100 centímetros cúbicos de metanol pro analysi y se les hidrató con níquel Raney como catalizador. Tras la absorción de 3,3 litros de hidrógeno a 22° y 763 mm. (calculado 3,2 litros) se interrumpió y se pasó a des-
25 tilar el producto reaccional. Se obtuvieron 21 gramos de furoil-acetato etílico de α -furfuril, como aceite casi incoloro, de punto de ebullición₁₅ 196-202°. El residuo quedó como resina no destilable.



13,5 gramos de furoil-acetato etílico de α -furfuril, fueron calentados durante 1 hora, al baño maría, bajo reflujo, con 5,6 gramos de fenil-hidrazina y 10 centímetros cúbicos de alcohol, después se evaporó este último y el residuo oleoso fué caldeado a 140° en el baño de aceite. El desprendimiento alcohólico que se inició enseguida, estaba terminado a los 20 minutos. El producto reaccional oleoso, fué absorbido en benceno, extraído con lejía de sosa al 5% y acidulado débilmente en líquido alcalino con ácido acético. La substancia resultante, de color moreno claro, fué desleída en benceno, secada con sulfato sódico y el residuo vidrioso de benceno (punto de fusión $108-112^{\circ}$) metilado directamente sin mas purificación y de la siguiente manera: se disolvió la substancia (4,5 gramos) en 10 centímetros cúbicos de metanol, se añadió la disolución de 1,7 gramos de potasa cáustica en 10 centímetros cúbicos de agua y luego se saturó a gotas con 2,2 gramos de sulfato dimetílico. El aceite desprendido, fué disuelto en benceno, secado con Na_2SO_4 y destilado el residuo oleoso de benceno. Al p.f. g $265-271^{\circ}$, pasa un aceite incoloro, que cristaliza espontáneamente y que del alcohol precipita en agujas, de punto de fusión a 144° . Por saturación de la disolución de benceno con ácido clorhídrico, fué obtenido el clorhidrato.



14.- 1-(4'-etoxi-fenilo)-2,3-dimetilo-4- furfural-
pirazolona (5).

45,5 gramos de 4-etoxi-fenil-hidrazina
fueron calentados con 63 gramos de acetyl-acetato de
5 α -furfural y 150 centímetros cúbicos de alcohol
durante 1 hora en baño de vapor al reflujo, separado
el alcohol por destilación y calentado el residuo oleo-
so durante 20 minutos a 140°. El producto reaccional
absorbido en benceno fué extraído con lejía de
10 sosa al 5 % y acidulado con ácido acético. La pira-
zolona precipitada fué recristalizada a partir de
acetato de etilo bencénico (1:1). Resultaron prismas
incolores de punto de fusión a 102-104°.

26 gramos de la 1-(4'-etoxi-fenil)-3-meti-
15 lo-4-furfural-pirazolona-(5) fueron disueltos en
100 centímetros cúbicos de lejía potásica al 10 %;
se añadieron gotas bajo agitación y refrigeración,
13,3 gramos de sulfato dimetilico, se removieron duran-
te 30 minutos a la temperatura de laboratorio y otros
20 30 minutos a 80° y se elaboró según queda arriba in-
dicado. El producto bruto fué destilado. A 1,5 mm.
y 240-246°, pasóse a un aceite incoloro que se crista-
lizó rápidamente. A partir de ligroina se obtuvieron
agujas de punto de fusión a 91-93°.

25 15.- 1-ciclohexilo-2,3-dimetilo-4-furfural-
pirazolona- (5).

25,5 gramos de ciclohexilo-hidrazina,
disueltos en 20 centímetros cúbicos de agua, se aña-
dió por gotas, una mezcla de 65 centímetros cúbicos
30 de ácido clorhídrico y 40 centímetros cúbicos de



agua. Dentro de la solución fuertemente agitada se
gotearon 47 gramos de acetyl-acetato de α -furfuril,
al cabo de 45 minutos se añadieron 31 gramos de aceta-
to sódico (la reacción de acidez al tornasol) y se
5 continuó removiendo durante una hora a 70°. Después
de dejar reposar durante la noche se neutralizó exac-
tamente, se extrajo con benceno y se destiló el resi-
duo de benceno. Se obtiene una fracción que hierve
a 1,5 mm. y 170-190°, la cual se cristaliza. A partir
10 de poco alcohol se obtienen prismas de punto de fusión
a 142°;

18 gramos de la 1-ciclohexilo-3-metilo-4-
furfuril-pirazolona-(5), se diluyeron en 80 centímetros
cúbicos de lejía de potasa al 10% y se metilaron -se-
15 gún queda antes indicado- con 10,4 gramos de sulfato
dimetílico. El producto reaccional insoluble por
álcalis, fué destilado. A 1,5 mm. y 174-186° destiló
un aceite que tras de refrigeración intensa, se so-
lidificó en prismas incoloros de punto de fusión a
20 45-48°.



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

5 1.- Procedimiento para la fabricación de derivados de furano de la serie de la pirazolona, caracterizado, porque se condensan derivados furfuril-acilo-acéticos, apropiados para formar con fenil-hidrazinas, un núcleo de pirazolonas, con hidrazinas de fenilo y, son alcoi-
10 lados eventualmente, según los métodos usuales, los compuestos de pirazolona obtenidos.

2.- Procedimiento para la fabricación de derivados de furano de la serie de la pirazolona, según reivindicación 1, caracterizado, porque para la condensación, se emplea un acil-acetato de furfuril, en particular,
15 acetil-acetato de furfuril.

3.- Procedimiento para la fabricación de derivados de furano de la serie de la pirazolona, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado, porque se condensa, con fenil-hidrazina, acetil-acetato de furfuril y se metila
20 el derivado de pirazolona obtenido, mediante sulfato de dimetilo en solución alcalina.

4.- Procedimiento para la fabricación de derivados de furano de la serie de la pirazolona, según reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado, porque se prepara
25 acetil-acetato de furfuril a partir de acetil-acetato de furfurilideno, por reducción mediante amalgama

146939

- 14 -



sódica en solución alcohólica o por vía catalítica.

5.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE
DERIVADOS DE FURANO DE LA SERIE DE LA PIRAZOLONA.

Consta la presente Memoria Descriptiva de catorce hojas, numeradas, mecanografiadas y escritas por una sola cara.

San Sebastian, 10 Mayo 1939.

SCHERING, A.G.

P.A.

Hannu Rofar
T.