

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 129576



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 d 57/16

(52) Kl. 12p-10/10

(21) Patentsøknad nr. 1324/72

(22) Inngitt 17.4.1972

(23) Løpedag 17.4.1972

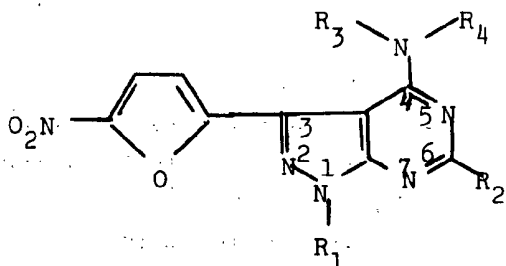
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 30.10.1972

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 29.4.1974

(30) Prioritet begjært fra: 27.4.-71, 2.2.- og 3.3.1972
Storbritannia, 11492/71, 4788/72,
10021/72 og 10022/72

- (71)(73) Ciba-Geigy AG,
Klybeckstrasse 141,
Ch-4002 Basel, Sveits.
- (72) Graham Arton Howart, Cranford Cottage, Manor Lane,
Ollerton, Knutsford, Cheshire og James Gainer,
8 Dee Road, New Hall Estate, Tyldesley, Lancashire,
begge: England.
- (74) Bryns Patentkontor A/S
- (54) Analogifremgangsmåte til fremstilling av
nye, farmakologisk aktive 5-nitrofurylderivater.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte til
fremstilling av nye, farmakologisk aktive 5-nitrofurylderivater
med den generelle formel I



(I)

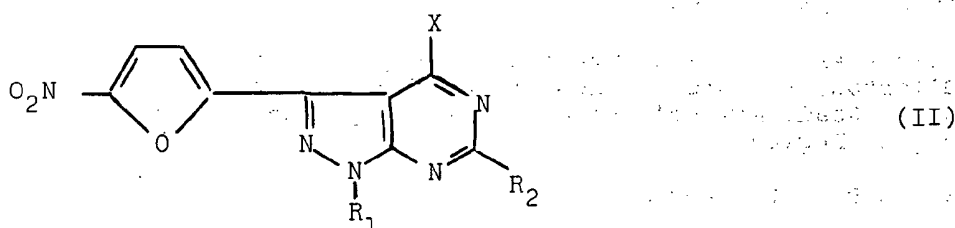
129576

hvor

- R_1 betyr en lavere alkylgruppe,
 R_2 betyr et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe,
 R_3 betyr et hydrogenatom, en lavere alkyl-, lavere hydroksyalkyl-, lavere alkenyl-, laverealkoksy-laverealkylgruppe eller en hydroksygruppe og
 R_4 har betydningen av R_3 med unntak av en hydroksygruppe eller
 R_3 og R_4 betyr sammen en polymetylenkjede med 4 til 6 karbonatomer som eventuelt kan være avbrutt med et oksygenatom,

samt deres 5-N-oksyder eller syreaddisjonssaltene av forbindelsene med den generelle formel I eller deres 5-N-oksyder idet fremgangsmåten er karakterisert ved at enten

- a) en forbindelse med den generelle formel II



hvor R_1 og R_2 har den under formel I angitte betydning, og

X betyr en i en aminogruppe overførbar rest, omsettes med et amin med den generelle formel III



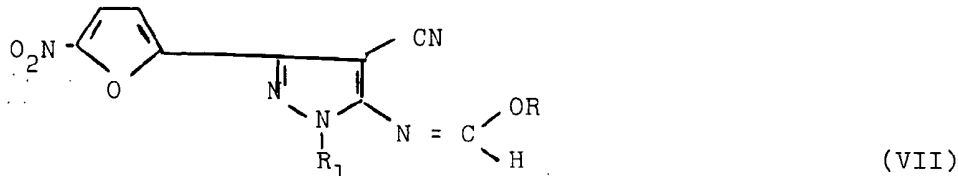
eller

- b) for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel I, hvor

- R_2 og R_3 betyr hydrogen og
 R_4 betyr hydrogen, en lavere alkyl, lavere hydroksyalkyl-, lavere alkenyl- eller en laverealkoksy-laverealkylrest,

omsettes en forbindelse med den generelle formel VII,

129576



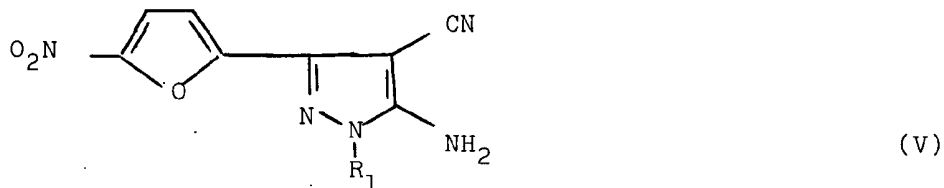
hvor

R og R₁ betyr en lavere alkylgruppe med et amin med formel VIII



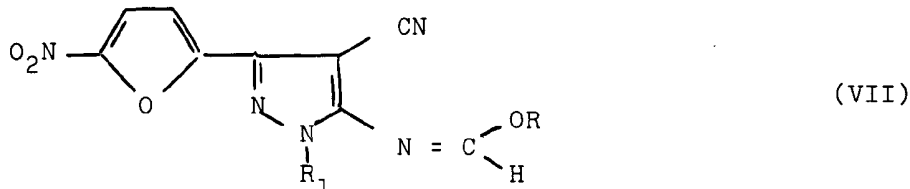
hvor R₄ har ovennevnte betydning eller

c) for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel I, hvor R₁ betyr en lavere alkylgruppe og R₂, R₃ og R₄ betyr hydrogen, omsettes en forbindelse med den generelle formel V,



med formamid og overføres eventuelt i det tilsvarende 5-N-oksyd resp. en dannet forbindelse med den generelle formel I eller det tilsvarende 5-N-oksyd omdannes, hvis ønsket i et syreaddisjonssalt eller

d) for fremstilling av et 5-N-oksyd av en forbindelse med den generelle formel I, hvor R₁ betyr en lavere alkylgruppe, R₂, R₃ og R₄ betyr hydrogen, omsettes en forbindelse med den generelle formel VII



hvor

R og R₁ betyr en lavere alkylgruppe, med hydroksylamin og det dannede 5-N-oksyd omdannes hvis ønsket i et syreaddisjonssalt.

Betegnelsen lavere alkyl-, alkenyl-, alkoksy-, hydroksyalkyl- og lavere-alkoksy-lavere-alkylgrupper er for substituentene

129576

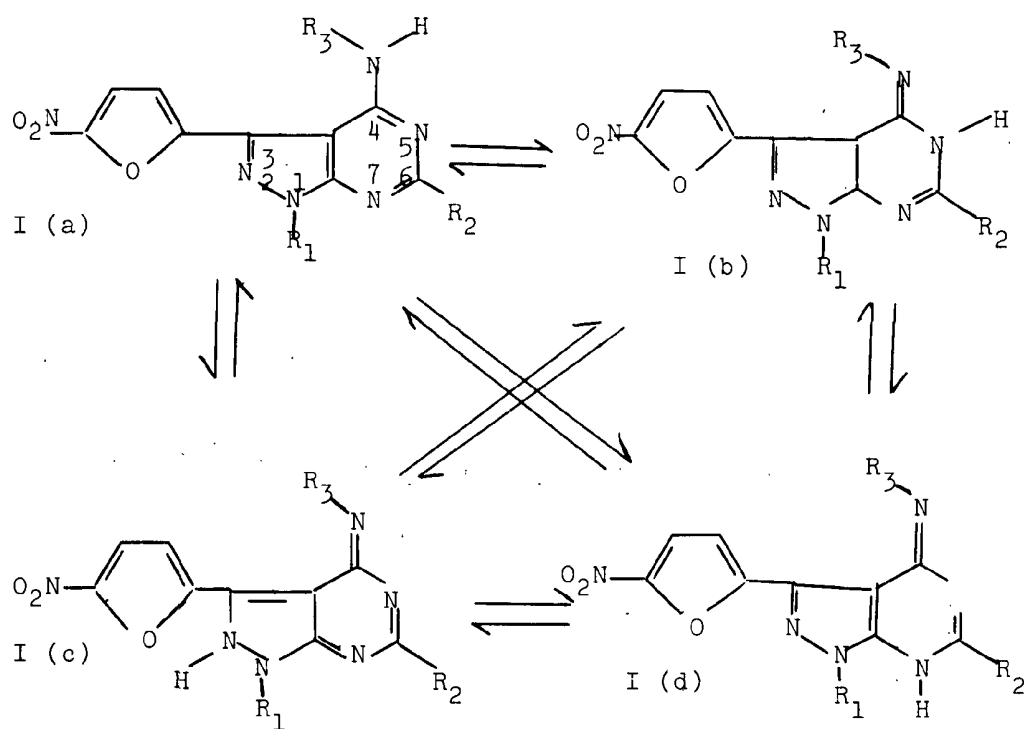
R_1 , R_2 , R_3 og R_4 definert som følger:

Lavere alkylgrupper R_1 til R_4 er f.eks. metyl-, etyl-, n-propyl- eller isopropylgrupper og når R_3 resp. R_4 betyr en lavere hydroksyalkylgruppe, så er denne f.eks. hydroksymetyl-, hydroksyetyl-, hydroksy-n-propyl- eller hydroksyisopropylgruppen. Når R_3 og R_4 betyr en lavere alkenylrest så kan de eksempelvis bety vinyl-, allyl-, eller krotonylresten og når de betyr en lavere alkoksyalkylrest, kan de bety metoksymetyl-, metoksyetyl-, metoksy-n-propyl-, metoksyisopropyl-, etoksymetyl-, etoksyetyl-, etoksy-n-propyl-, etoksyisopropyl-, n-propoksymetyl-, n-propoksyetyl-, n-propoksy-n-propyl-, n-propoksyisopropyl-, isopropoksymetyl-, isopropoksyetyl-, isopropoksy-n-propyl- eller isopropoksyisopropylresten. Substituentene R_3 og R_4 som sammen betyr en polymetylenkjede med 4-6 karbonatomer som eventuelt kan være avbrutt med et oksygenatom kan med det tilliggende nitrogenatom som rest $N-R_3-R_4$ betyr en pyrrolidin-, morfolin-, piperidin- eller azepinrest.

Syreaddisjonssalter som også kan anvendes som mellomprodukter, f.eks. ved rensing av de frie forbindelser (f.eks. ved overføring av en fri forbindelse i et salt, isolering av saltet og frigjøring av den frie forbindelse fra saltet), eller for identifikasjonsformål (f.eks. pikratene) er i første rekke farmasøytisk anvendbare, ikke-toksiske syreaddisjonssalter, som disse med uorganiske syrer, f.eks. klorhydrogen-, bromhydrogen-, svovel-, fosfor-, salpeter- eller perklorsyre, eller med organiske syrer som alifatiske, cykloalifatiske, cykloalifatisk-alifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterocykliske eller heterocyklisk-alifatiske karboksyl- eller sulfonsyrer, f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, pyrodruesyre, fenyleddiksyre, benzosyre, 4-aminobenzosyre, antranilsyre, 4-hydroksybenzosyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, embonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, etylensulfonsyre, halogenbenzensulfonsyre, toluensulfonsyre, naftalinsulfonsyre, sulfanilsyre eller N-cykloheksylsulfaminsyrer. Salter med syrer som de ovennevnte fremstilles på vanlig måte, f.eks. ved behandling av den frie forbindelse med en syre eller med en egnet ioneutveksler.

129576

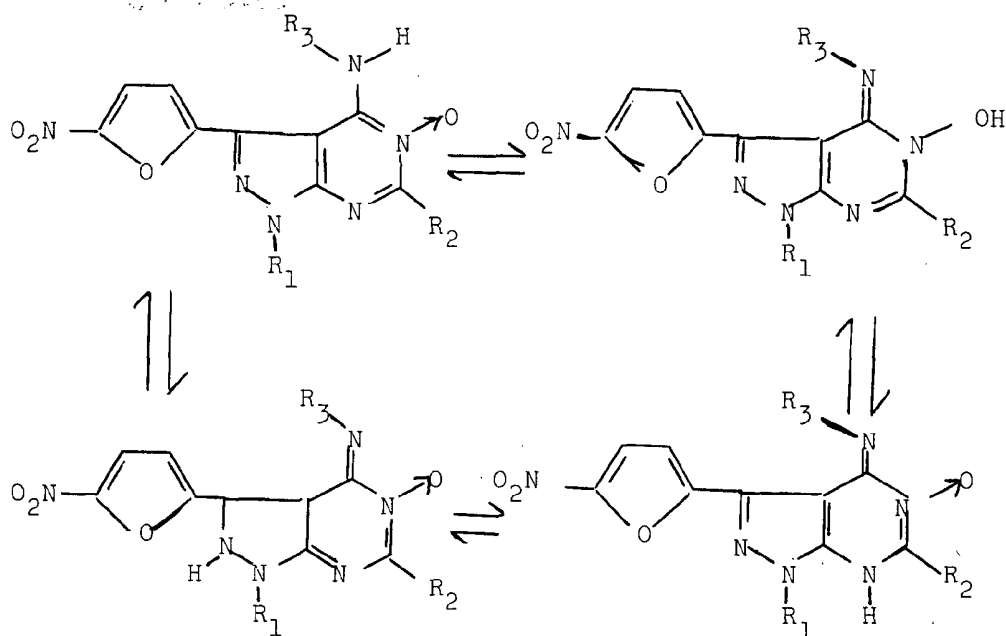
I foreliggende beskrivelse og krav antas av klarhetsgrunner den generelle formel I som gyldig for alle forbindelser, imidlertid skal det påpekes at for forbindelser med den generelle formel I og deres 5-N-oksyder i tilfelle at R_3 resp. R_4 betyr hydrogen eller begge substituenten hydrogen, foreligger tautomere forbindelser som for tiden gjengis med følgende formelskjema:



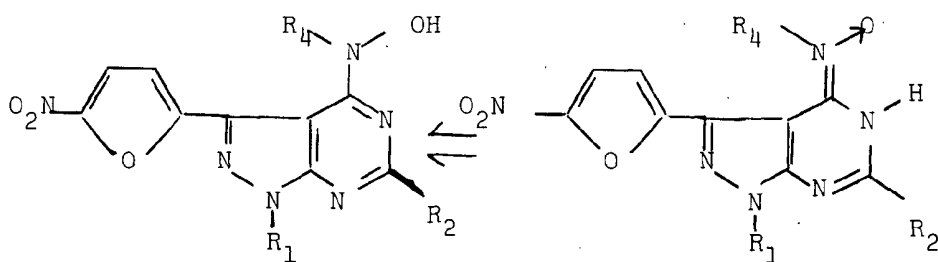
Det forskyvbare proton kan enten være tilleiret ringsystemets 2-, 5- eller 7-stilling. I tilfelle at R_3 betyr en hydroksygruppe, dreier det seg ved de tautomere forbindelser I (b), I (c) og I (d) om 4-hydroksylaminforbindelser.

De fra formel I avledbare 5-N-oksyder kan eksempelvis på analog måte gjengis med følgende formelserie.

129576



Dertil skal det nevnes at forbindelser med formel I, hvori R_3 betyr en hydroksygruppe, med de tilsvarende N-oksyder ved det tilleirede nitrogenatom i 4-stilling likeledes tår i tautómer likevekt, slik det eksempelvis kan gjengis med følgende skjema:



Forbindelsene med den generelle formel I, deres 5-N-oksyder og deres salter har antibakterielle, antimykotiske, antimycoplasmiske, anthelmintiske, antiprotozoelle, coccidistatiske, trypanocide og antimalaria egenskaper av betydning i human- og veterinærmedisin og viser seg spesielt verdifulle ved et bredt virkningsspektrum overfor mikroorganismer. Som spesielt verdifulle viser forbindelsene seg ved behandling av infeksjoner i urin- og intestinalkanalen. Foretrukkede forbindelser som har spesielt verdifulle antimikrobielle egenskaper, er

129576

forbindelser med den generelle formel I og deres 5-N-oksyder hvori R_1 betyr en lavere alkylgruppe, spesielt metyl- eller etylgruppen, R_2 betyr hydrogen, og R_3 og R_4 betyr hver hydrogen eller en lavere alkylgruppe, spesielt en metyl- eller etylgruppe.

Den antibakterielle virkning påvises ved hjelp av et antall anførte vanlige farmakologiske forsøk. Eksempelvis viser forbindelsene 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-dpyrimidin-5-oksyd, 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-dpyrimidin og 1-metyl-4-metylamino-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-dpyrimidin in vitro utmerket veksthindrende egenskaper for bakteriekulturer overfor artene Staphylococcus aureus, Eccherichia coli, Klebsiella pneumonia, Salmonella typhi og andre arter under anvendelse av doser mellom 0,1 og 10,0 $\mu\text{g/ml}$, spesielt imidlertid fra 1,0 - 10 $\mu\text{g/ml}$. Videre henvises til at eksempelvis forbindelsene 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-dpyrimidin-5-oksyd og 4-dimetylamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-dpyrimidin in vivo på mus som er angrepet med en letal infeksjon av Staphylococcus aureus ved oral administrering har en utmerket kurativ virning.

De nevnte forbindelsers toksisitet ligger eksempelvis ved mus tydelig ekstremt lavt. De virksomme forbindelser administreres ved den tilsiktede innvendige administrering som f.eks. ved behandling av infeksjoner av intestinal- og urinkanalen i doser som retter seg etter typen av infeksjonen, arten, alderen, vekten og spesielt tilstanden av den som skal behandles. Vanligvis varierer den daglige dose ved oral administrering mellom 1 og 100 mg/kg kroppsvekt for pattedyr.

En i en aminogruppe overførbar rest X er i første rekke en reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe som en med en sterk uorganisk eller organisk syre, fortrinnsvis en halogenhydrogensyre, f.eks. klorhydrogensyre, bromhydrogensyre eller jodhydrogensyre (dvs. et halogen-, f.eks. et klor-, brom- eller jodatom), videre svovelsyre eller en sterk organisk sulfon-, som sterke aromatiske sulfon-, f.eks. benzensulfon-, 4-brombensensulfon- eller 4-toluen-sulfonsyre, forestret hydroksygruppe. Resten X kan imidlertid også bety en fri eller foretret merkapt-, som en lavere-alkylmerkapt-, f.eks. metylmerkapt-, eller en aryl-lavere-alkylmerkapt-, f.eks. benzylmerkaptogruppe, videre en egnet foretret

129576

hydroksy-, som en lavere alkoksy-, f.eks. metoksy- eller etoksy-, eller en aryl-lavere-alkoksy-, f.eks. benzyloksygruppe, en ammoniumgruppe, som en trilaverealkylammonium-, f.eks. trimetyl-ammoniumgruppe, en sulfonylgruppe som en lavere alkyl-sulfonyl-, f.eks. metylsulfonylgruppe eller cyangruppen.

Overføringen av ovennevnte utgangsstoffer i de ønskede sluttprodukter gjennomføres ved behandling med ammoniakk eller et middel som avgir dette eller med et primært eller sekundært amin, hvis ønsket, et overskudd herav, idet man fortrinnsvis arbeider ved forhøyet temperatur.

De ovennevnte reaksjoner gjennomføres på fortrinnsvis måte i nærvær av oppløsnings- og/eller fortynningsmidler, hvis nødvendig, i nærvær av en katalysator eller et kondensasjonsmiddel, under forhøyet trykk og/eller i atmosfæren av en inert gass som nitrogen.

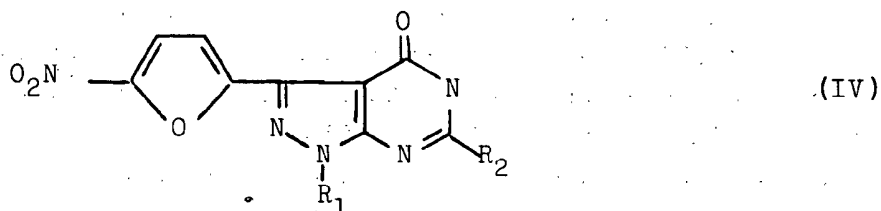
Forbindelser med den generelle formel II, hvori X betyr et kloratom er nye forbindelser og har antimikrobielle egenskaper.

Ved omsetning av en forbindelse med formel II med et hydroksylamin med formel $R_4\text{-NHOH}$ reagerer den aktive gruppe X med hydroksylaminet under avspaltning av HX , idet det fås en forbindelse med formel I, hvori R_3 betyr en hydroksygruppe. Fortrinnsvis anvender man ved denne omsetning som oppløsningsmiddel metylalkohol.

Den hvis ønsket utførte omdannelse av forbindelsene med den generelle formel I i et 5-N-oksyd foregår idet man oksyderer en forbindelse med den generelle formel I med et peroksyd. Eksempelvis kan omsetningen foregå under anvendelse av hydrogenperoksyd i et egnet oppløsningsmiddel som f.eks. iseddik eller under anvendelse av en organisk persyre som f.eks. pereddiksyre som samtidig kan anvendes som oppløsningsmiddel. På samme måte kan det også anvendes et tertiært amyldhydroperoksyd i nærvær av molybdenpentaklorid.

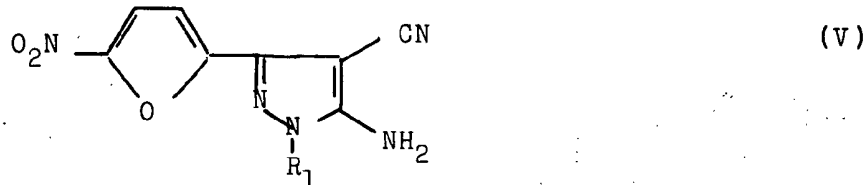
Utgangsforbindelser med den generelle formel II, hvori X betyr et halogenatom, fremstilles idet man omsetter en forbindelse med den generelle formel IV

129576

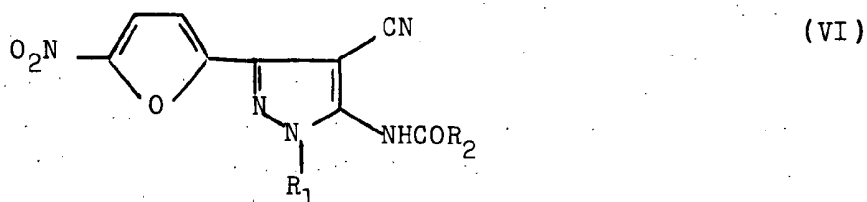


med et klorerings- resp. bromeringsmiddel, hvis ønsket i nærvær av et protonakseptor. Fortrinnsvis anvender man som halogeneringsmiddel et vanligvis fosforholdig middel, fortrinnsvis i nærvær av en protonakseptor. Fortrinnsvis utføres kloreringen eller bromeringen av forbindelser med den generelle formel IV i nærvær av dimetylanilin som protonakseptor under anvendelse av fosforoksyklorid som halogeneringsmiddel. Som ytterligere halogeneringsmiddel kan det anvendes fosforpentaklorid, fosforoksybromid eller fosforpentabromid. Som passelig temperatur betegnes området begynnende fra værelsetemperatur til reaksjonsblandingens tilbaketilgangstemperatur.

Utgangsforbindelser med formel IV fås eksempelvis idet man omsetter forbindelser med den generelle formel V



med et syreanhydrid $(R_2CO)_2O$ eller et syreklorid (R_2COCl) i nærvær av en syre- resp. basekatalysator til en mellomforbindelse med formel VI

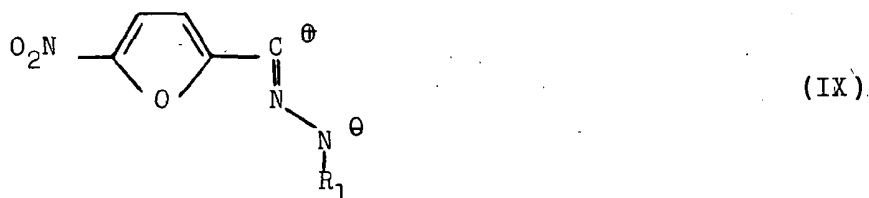


og cycliserer det dannede mellomprodukt deretter med eller uten foregående isolering. Forbindelsene med den generelle formel V

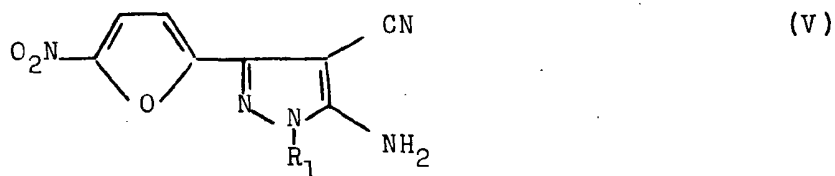
129576

er kjent og omtales i sydafrikansk patent nr. 70/1303.

Fortrinnsvis utføres fremgangsmåte b) idet en forbindelse med formel VII omsettes med en vandig-alkoholisk oppløsning av et amin med formel VIII ved en temperatur i området fra værelsetemperatur til oppløsningsmidlets tilbakebøpstemperatur. Betyr R_1 også hydrogen, så kan det som base anvendes ammoniakk eller forbindelser som avspalter ammoniakk under reaksjonsbetingelsene som f.eks. heksamin. Forbindelser med den generelle formel VII er kjente forbindelser og kan fremstilles på grunn av en rekke trinn av nitrofurylnitriliminer med den generelle formel IX



hvor R_1 har ovennevnte betydning. Omsetningen av sistnevnte forbindelse med malonsyredinitril fører i forbindelse med den generelle formel V, som omtales i sydafrikansk patent nr. 70/1303



Forbindelsene med formel VII kan fåes fra forbindelser med den generelle formel V ved omsetning med en ortoester $R_2-C(OR)_3$ idet den fra reaksjonen dannede alkanol fjernes kjemisk respektivt fysikalsk. Fjerningen av alkanolen ved kontinuerlig omsetning kan foregå på kjemisk måte, f.eks. ved utførelse av omsetningen i nærvær av et karboksylsyreanhydrid, eksempelvis eddiksyreanhydrid eller på fysikalsk måte, f.eks. ved avdestilleringen av alkanolen som danner seg. Hvis reaksjonsdeltagerne er flyktige, kan omsetningen foregå i fravær av et oppløsningsmiddel. Er imidlertid begge reaksjonsdeltagere faste, resp. hvis ønsket, kan omsetningen

foregå i nærvær av et vannfritt, ikke medreagerende oppløsningsmiddel.

Forbindelsene finner også anvendelse som vekstbefordrende tilsetning til dyrefor, hvortil de tilsettes i forhold fra 5 til 500 dpm.

Oppfinnelsen skal i det følgende forklares ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1.

En blanding av 20,0 g 4-cyano-5-etoksymetylenamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol, 200 ml etanol og 100 ml konsentrert vandig ammoniakkoppløsning (spesifikk vekt 0,88) oppvarmes under tilbakeløp i 1 time og avkjøles deretter. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med vann og tørkes. Etter omkrystallisering fra dimetylformamid får man 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4}$ -d $\overline{7}$ pyrimidin med spaltningspunkt på 305°C.

På grunn av karakteristiske bestemmelser av kjerne-
resonanspektret (trifluoreddiksyre) kan det angis følgende verdier:

δ (dpm) 8,75 (2 H, s, utvekselbart), 8,70 (1 H, s),
7,60 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 4,26 (3 H, s).

Eksempel 2.

På den i eksempel 1 omtalte måte anvendes i stedet for 4-cyano-5-etoksymetylenamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol under samme reaksjonsbetingelser 4-cyano-5-(1-etoksyetylidenamino)-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol som utgangsmateriale. Man får 4-amino-1,6-dimetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4}$ -d $\overline{7}$ pyrimidin med et spaltningspunkt større enn 300°C.

129576

Karakteristiske bånd av NMR-spektrum (trifluoreddiksyre) er:

δ (dpm) 8,51 (2 H, s, utvekselbar), 7,65 (1 H, d), 7,45 (1 H, d), 4,23 (3 H, s), 2,83 (3 H, s).

Eksempel 3.

a) Til en blanding av 5,0 g 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin-4(5H)-on og 100 ml fosforoksyklorid tilsettes langsomt 48,0 g N,N-dimetylanilin. Blandingen oppvarmes 2 timer under tilbakeløp, avkjøles og helles forsiktig på 1,0 kg knust is. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med eter og tørkes. Etter omkrystallisering fra etylacetat får man 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin med et smeltepunkt på 195°C.

b) En blanding av 1,0 g 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin og 100 ml med ammoniakkgass mettet tørr etanoloppløsning oppvarmes i et skyterør av rustfritt stål ved en badtemperatur på 130°C og et trykk på 7 atmosfærer i 3 timer og avkjøles deretter. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med vann og tørkes. Etter omkrystallisering fra dimetylformamid får man 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin med et spaltningspunkt på 305°C som er identisk med produktet fra eksempel 1.

Eksempel 4.

a) På den i eksempel 3 a) omtalte måte anvendes i stedet for 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin-4(5H)-on som utgangsmateriale 1,6-dimetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin-4(5H)-on under de samme reaksjonsbetingelser. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med vann og tørkes. Etter omkrystallisering fra etylacetat får man 4-klor-1,6-dimetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyridin med et smeltepunkt på 212°C.

b) På den i eksempel 3 b) omtalte måte anvendes i stedet for 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin som utgangsmateriale 4-klor-1,6-dimetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin under samme reaksjonsbetingelser. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med vann og tørkes. Etter omkrystallisering fra dimetylformamid får man 4-amino-1,6-dimetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\bar{3},4\text{-d}_7$ pyrimidin med et

spaltningspunkt over 300°C , som er identisk med produktet fra eksempel 2.

Eksempel 5.

a) På den i eksempel 3 a) omtalte måte anvendes i stedet for 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin-4(5H)-on som utgangsmateriale under samme reaksjonsbetingelser 6-etyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin-4(5H)-on. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med vann og tørkes. Etter omkrystallisering fra etylacetat får man 4-klor-6-etyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin med et smeltepunkt på 165°C .

b) På den i eksempel 3 b) omtalt måte anvendes i stedet for 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin som utgangsmateriale 4-klor-6-etyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin under samme reaksjonsbetingelser. Det krystallinske prøvestoff omkrystalliseres fra dimetylformamid og man får 4-amino-6-etyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin med et spaltningspunkt på 294°C .

Karakteristiske bånd av NMR-spektret (trifluoreddiksyre):

δ (dpm) 8,50 (2 H, s, utvekselbar), 7,60 (1 H, d), 7,50 (1 H, d), 4,28 (3 H, s), 3,08 (2 H, q), 1,51 (3 H, t).

Eksempel 6.

a) På analog måte som i eksempel 3 a) anvendes i stedet for 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin-4(5H)-on som utgangsmateriale 6-isopropyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin-4(5H)-on under samme reaksjonsbetingelser. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med petroleter (kokepunkt $60 - 80^{\circ}\text{C}$) og tørkes. Etter omkrystallisering fra en blanding av toluen og petroleter (kokepunkt $60 - 80^{\circ}\text{C}$) i et volumforhold 1 : 3 får man 4-klor-6-isopropyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin med et smeltepunkt på 112°C .

b) På den i eksempel 3 b) omtalte måte anvendes i stedet for 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin som utgangsmateriale 4-klor-6-isopropyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin under samme reaksjonsbetingelser. Det dannede krystallinske prøvestoff omkrystalliseres fra dimetylformamid og man får 4-amino-6-isopropyl-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-

129576

1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin med et spaltningspunkt på 230°C.

De karakteristiske bånd av kjerneresonansspektret (trifluoreddiksyre) er:

δ (dpm) 8,47 (2 H, s, utvekselbar), 7,63 (1 H, d), 7,47 (1 H, d), 4,27 (3 H, s), 3,11 (1 H, septett).

Eksempel 7.

En blanding av 5,0 g 5-amino-4-cyano-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol og 10 ml formamid oppvarmes under heftig tilbakeløp i 30 minutter og avkjøles deretter. Prøvestoffet adskilles og ved hjelp av tynnsjiktskromatografi påvises at det er dannet 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin som er identisk med produktet fra eksempel 1.

Eksempel 8.

a) Til en blanding av 5,0 g 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on og 100 ml fosforoksyklorid has langsomt 48,0 g N,N-dimetylanilin. Blandingen oppvarmes i 2 timer under tilbakeløp, avkjøles og helles forsiktig på 1,0 kg knust is. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med eter og tørkes. Etter omkrystallisering fra etylacetat får man 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin med et smeltepunkt på 195°C.

b) En blanding av 10,0 g 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, 6,0 g dimetylamino og 600 ml etylacetat oppvarmes under tilbakeløp i 30 minutter, avkjøles og filtreres. Filtratet ekstraheres tre ganger med hver gang 100 ml vann. De adskilte organiske faser tørkes med vannfri magnesiumsulfat og inndampes til tørrhet. Det krystallinske dannede stoff adskilles, vaskes med alkohol og tørkes. Etter omkrystallisering fra etylacetat får man 4-dimetylamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin med et smeltepunkt på 161°C.

Eksempel 9.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 8 b) får man ved anvendelse av 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin og ekvivalent mengde av pyrrolidin i stedet for dimetylamino under samme reaksjonsbetingelser 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-4-pyrrolidin-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, smeltepunkt 185°C.

Eksempel 10.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 8 b) får man ved anvendelse av 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin og ekvivalent mengde av piperidin i stedet for dimetylamin under samme reaksjonsbetingelser 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-4-piperidin-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin, smeltepunkt 184°C.

Eksempel 11.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 8 b) får man ved anvendelse av 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin og ekvivalent mengde av morfolin i stedet for dimetylamin under samme reaksjonsbetingelser 1-metyl-4-morfolin-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin, smeltepunkt 211°C.

Eksempel 12.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 8 b) får man ved anvendelse av 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin og ekvivalent mengde av dietanolamin i stedet for dimetylamin under samme reaksjonsbetingelser 4-(di-2-hydroksyetyl-amino)-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin, smeltepunkt 168°C.

Eksempel 13.

En blanding av 10,0 g 4-cyano-5-etoksymetylenamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol og 100 ml av en 33%-ig etanolisk metylaminoppløsning oppvarmes 30 minutter under tilbakesløp og avkjøles deretter. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med eter og tørkes deretter. Etter omkrystallisering fra dimetylformamid får man 4-metylamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin, smeltepunkt 280°C.

Eksempel 14.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 13 får man ved anvendelse av 4-cyano-5-etoksymetylenamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol og ekvivalent mengde av dietylamin i stedet for dimetylamin under samme reaksjonsbetingelser 4-etyl-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin, smeltepunkt 240°C.

Eksempel 15.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel

129576

13 får man under anvendelse av 4-cyano-5-etoksymetylenamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol og ekvivalent mengde av etanolamin under samme reaksjonsbetingelser 4-(2-hydroksyetylamino)-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin, smeltepunkt-212°C.

Eksempel 16.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 13 får man ved anvendelse av 4-cyano-5-etoksymetylenamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol og ekvivalent mengde av 3-metoksypropylamin i stedet for metylamin under samme reaksjonsbetingelser 4-(3-metoksypropylamin)-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin, smeltepunkt 173°C.

Eksempel 17.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 13 får man ved anvendelse av 4-cyano-5-etoksymetylenamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol og ekvivalent mengde allylamin i stedet for metylamin under samme reaksjonsbetingelser 4-allylamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin, smeltepunkt 177°C.

Eksempel 18.

Under utførelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 8 b) får man ved anvendelse av 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin og ekvivalent mengde av metylamin i stedet for dimetylamin under samme reaksjonsbetingelser 4-metylamino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin med smeltepunkt på 280°C som er identisk med produktet fremstilt ifølge eksempel 13.

Eksempel 19.

a) 5,0 g 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin has i småporsjoner til en oppløsning av 10,0 g metylmerkaptan, oppløst i et oppløsningsmiddel av 5,0 g kaliumhydroksyd og 30 ml metanol. Blandingen oppvarmes i 30 minutter under tilbakeløp og avkjøles deretter. Det krystallinske prøvestoff adskilles, vaskes med vann og tørkes. Etter omkrystallisering får man 1-metyl-4-metylmerkapt-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin.

b) En blanding bestående av 3,0 g 1-metyl-4-metylmerkapt-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/3,4-d7pyrimidin, 50 ml av en 33%-ig

etanolisk metylaminoppløsning og 20 ml etylacetat oppvarmes en time under tilbakeløp og avkjøles deretter. Det krystallinske prøvestoff skilles fra, vaskes med etanol og tørkes. Etter omkrystalliseringen fra etylacetat får man 4-metylamo-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin med et smeltepunkt på 280°C og som er identisk med produktet fremstilt ifølge eksempel 13.

Eksempel 20.

Man lar en blanding av en oppløsning av 2,0 g 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin i 100 ml iseddik og 10 ml av en 30%-ig (vektprosent) hydrogenperoksydoppløsning stå 3 dager ved værelsetemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes til tørrhet, prøvestoffet adskilles, vaskes med eddiksyre og tørkes. Etter omkrystallisering fra vann får man 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin-5-oksyd, smeltepunkt 285°C.

De karakteristiske bånd av kjerneresonansspektret (trifluoreddiksyre) er:

δ (dpm) 8,53 (1 H, s, utvekselbar), 8,25 (1 H, s),
8,00 (1 H, s, utvekselbar), 7,17 (1 H, d),
6,95 (1 H, d), 3,70 (3 H, s).

IR-spektret viser følgende bånd:

2490, 1640, 1572 cm^{-1} (Nujol).

Eksempel 21.

En blanding bestående av 14,4 g 4-cyano-5-etoksymetylen-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazol, 3,5 g hydroksylaminhydroklorid, 150ml etanol og 10,0 ml av en 2,0 g kaliumhydroksydholdig vandig oppløsning oppvarmes 1 time under tilbakeløp og avkjøles deretter. Det krystallinsk dannede prøvestoff frafiltres, vaskes med etanol og tørkes. Etter omkrystallisering fra vann får man 4-amino-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin-5-oksyd med et smeltepunkt på 285°C. Smeltepunktet, IR-spektret og NMR-spektret er identisk med produktet dannet ifølge eksempel 20.

Eksempel 22.

a) Til en oppløsning som inneholder 1,4 g 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol/ $\overline{3,4-d}$ pyrimidin i 600 ml etanol has en oppløsning av 0,7g avvannet hydroksylamin i 50 ml

129576

metanol ved en temperatur på 30°C og blandingen hensettes 30 min. ved værelsetemperatur. Reaksjonsblanding oppvarmes ytterligere 15 min. svakt til tilbakeløp og avkjøles deretter. Det krystallinske dannede produkt vaskes med eter og tørkes deretter. Etter omkrystallisering fra dimetylformamid får man 4-hydrokso-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin med et smeltepunkt på 294°C.

De karakteristiske bånd av NMR-spektret (i trifluor-eddiksyre) er:

δ (dpm) 8,73 (1 H, s), 7,53 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 4,30 (3 H, s).

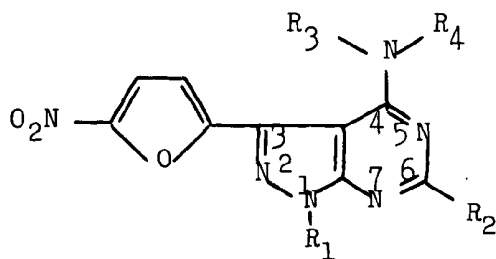
De karakteristiske bånd av IR-spektret er:

3300, 1655, 1595 cm^{-1} (Nujol).

b) Til en blanding av 5,0 g 1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on og 100 ml fosforoksyklorid has langsomt 48,0 g N,N-dimetylanilin. Blanding oppvarmes 2 timer under tilbakeløp, avkjøles oghelles deretter på 1,0 kg knust is. Det krystallinske dannede produkt adskilles, vaskes med eter og tørkes. Etter omkrystallisering fra etylacetat får man 4-klor-1-metyl-3-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin, smeltepunkt 195°C.

P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye, farmakologisk aktive 5-nitro-furylderivat med den generelle formel I,



(I)

hvor

R_1 betyr en lavere alkylgruppe,

R_2 betyr et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe,

129576

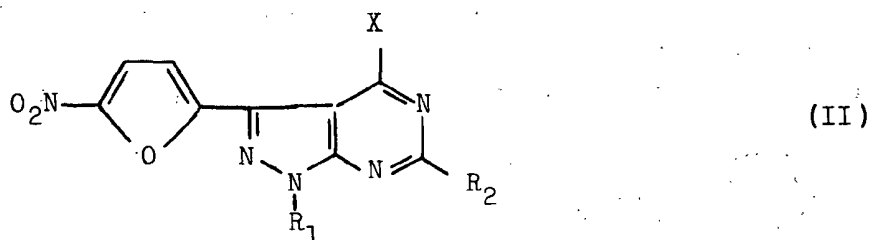
R_3 betyr et hydrogenatom, en lavere alkyl-, lavere hydroksyalkyl-, lavere alkenyl-, laverealkoksyfaverealkylgruppe eller en hydroksygruppe og

R_4 har betydningen av R_3 med unntak av en hydroksygruppe, eller

R_3 og R_4 betyr sammen en polymetylenkjede med 4 til 6 karbonatomer som eventuelt kan være avbrutt med et oksygenatom,

samt deres 5-N-oksyder eller syreaddisjonssaltene av forbindelsen med den generelle formel I eller deres 5-N-oksyder, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n t e n

a) en forbindelse med den generelle formel II,



hvor R_1 og R_2 har den under formel I angitte betydning og

X betyr en i en aminogruppe overførbar rest, omsettes med et amin med den generelle formel III,



eller

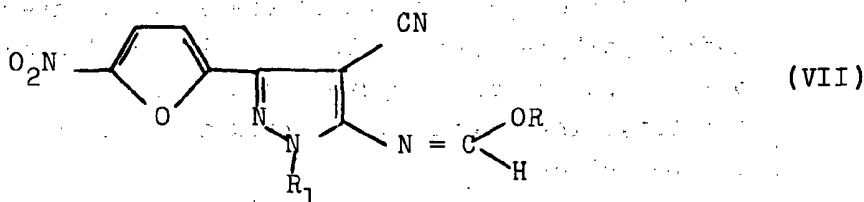
b) for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel I, hvori

R_2 og R_3 betyr hydrogen og

R_4 betyr hydrogen, en lavere alkyl, lavere hydroksyalkyl-, lavere alkenyl- eller en laverealkoksyfaverealkylrest,

omsettes en forbindelse med den generelle formel VII

129576



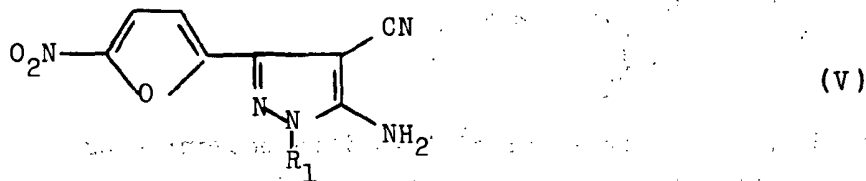
hvor

R og R₁ betyr en lavere alkylgruppe, med et amin med formel VIII,



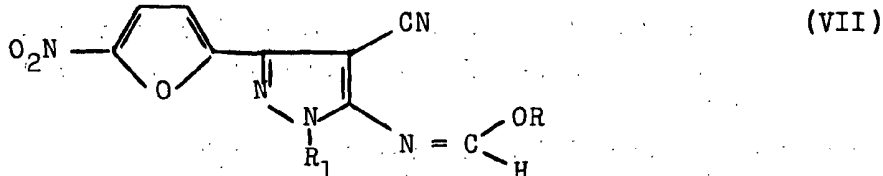
hvor R₄ har ovennevnte betydning eller

c) for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel I, hvor R₁ betyr en lavere alkylgruppe og R₂, R₃ og R₄ betyr hydrogen, omsettes en forbindelse med den generelle formel V,



med formamid og overføres eventuelt i det tilsvarende 5-N-oksyd resp. en dannet forbindelse med den generelle formel I eller det tilsvarende 5-N-oksyd omdannes, hvis ønsket i et syreaddisjons-salt eller

d) for fremstilling av et 5-N-oksyd av en forbindelse med den generelle formel I, hvor R₁ betyr en lavere alkylgruppe, R₂, R₃ og R₄ betyr hydrogen, omsettes en forbindelse med den generelle formel VII,



hvor

R og R₁ betyr en lavere alkylgruppe, med hydroksylamin og det dannede 5-N-oksyd omdannes hvis ønsket i et syreaddisjonssalt.

(56) Anførte publikasjoner:

Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 3985/70