

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 115392

Int. Cl. C 07 d 57/16

Kl. 12 p-10/10

Patentsøknad nr. 155 272 Inngitt 23. oktober 1964

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. juli 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 30. sept. 1968

Prioritet begjært fra: 24/10-63 og 17/8-64 USA,
nr. 318 502 og 390207

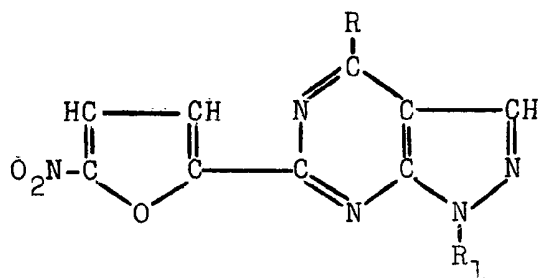
The Norwich Pharmacal Company (a Corporation of New York), 17 Eaton Avenue, Norwich, N.Y., USA.

Oppfinner: Homer Albert Burch, 14 Eric Street, Norwich, N.Y., USA.

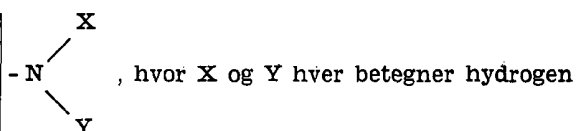
Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye bakterieveksthemmende nitrofuranforbindelser.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av nye i 1 og 4-stilling substituerte 6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidiner med formel I

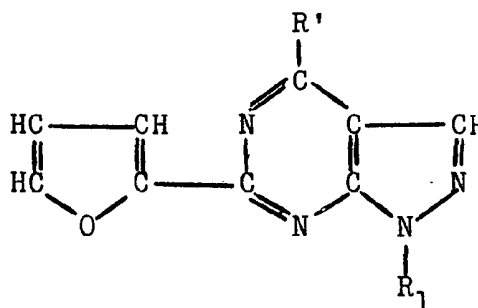


hvor R betegner hydroksy, klor eller gruppen

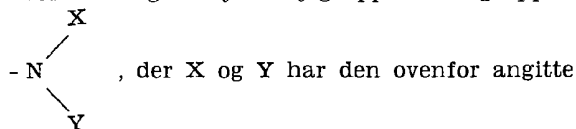


I eller hydroksyetyl og R₁ betegner lavere alkyl eller metoksyetyl.

Fremgangsmåten i følge oppfinnelsen er karakterisert ved at en forbindelse med formel II

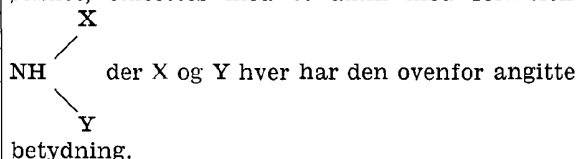


hvor R' betegner hydroksylgruppen eller gruppen

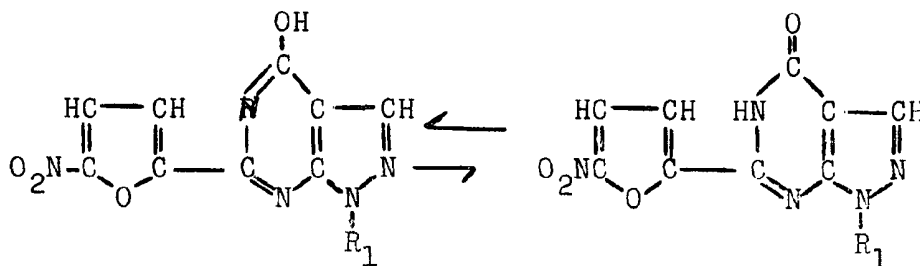


betydning og der R₁ har den ovenfor angitte betydning, behandles med nitreringsmiddel, og at, hvis R' betegner hydroksylgruppen, den dannede forbindelse, om ønsket, omsettes med klorerings-

middel og at det dannede kloreringsprodukt, om ønsket, omsettes med et amin med formelen



Hvis R betegner hydroksy, omfattes også ketoformen overensstemmende med den ved slik konfigurasjon vanlige tautomeri, f. eks.

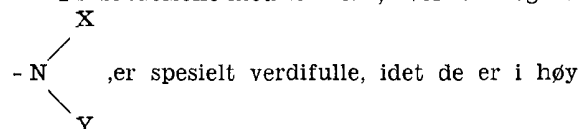


Forbindelser med formel I utmerker seg ved å hemme veksten av bakterier. Denne effekt gjelder gram-positive som gram-negative organismer. En forbindelse som har denne effekt er 4-amino-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin, hvis bakteriehemmende evne ved bestemmelse i henhold til vanlige anvendte seriefortynningsteknikk er følgende:

Organisme	Minste hemmende konsentrasjon av blandingen i mg %.
Staphylococcus aureus	0,04
Escherichia coli	0,0024
Salmonella typhosa	0,02
Streptococcus agalactiae	0,04
Erysipelothrix insidiosa	0,0047

Forbindelsene med formel I kan således forbindes med forskjellige bærere av kjent type for dannelsen av blandinger beregnet for å motvirke bakterietilvekst. Hvis de på denne måte er overført til pulver, suspensjoner, salver, tabletter eller lignende, kan de anvendes som desinfeksjonsmiddel for å bekjempe bakterier.

Forbindelsene med formel I, hvor R betegner



grad effektive med å undertrykke bakterielle infeksjoner hos dyr. Hvis de således administreres intraperitonealt eller peroralt på mus som er dødelig infisert med Staphylococcus aureus, kan dyrene beskyttes ved hjelp av doser av disse forbindelser, som ligger langt under de for vertsorganismen toksiske doser. Effektive doser av disse forbindelser ligger ved intraperitoneal inngivning så pass lavt som ved 0,18 mg/kg, mens ED₅₀ ved peroral administrering varierer fra 10 til ca. 100 mg/kg.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på forskjellige måter. Syntesen er lett å

utføre under anvendelse av lett tilgjengelig utgangsmaterialer og innebærer anvendelse av vanlige synteser. For fremstilling av amino-forbindelsen med formelen II bringes furonitril og 5-amino-4-cyano-1-alkylpyrazol til å reagere med hverandre i nærvær av et oppløsningsmiddel, f. eks. isopropanol, og et alkalisk kondensasjonsmiddel, f. eks. natriummetylat, helst under innvirkning av varme, til reaksjonen er gått til avslutning, hvorefter reaksjonsproduktet utvinnes på vanlig måte, eventuelt omkrystalliseres på vanlig måte fra oppløsningsmidler, f. eks. etanol, isopropanol og vannholdige blandinger herav, og deretter nitreres med et hensiktsmessig nitreringsmiddel, f. eks. nitriersyre, under egnede betingelser.

Alternativt kan amino-forbindelsene med formelen II fåes ved behandling av tilsvarende klorderivat med aminet i nærvær av oppløsningsmiddel, f. eks. metanol eller dimetylformamid, helst under innvirkning av varme, til reaksjonen er ført til avslutning, hvorefter produktet utvinnes på vanlig måte ved fjerning av oppløsningsmidlet og/eller avkjøling og produktet omkrystalliseres eventuelt under anvendelse av et hensiktsmessig oppløsningsmiddel, som metanol, dimetylformamid eller vandige blandinger herav.

For fremstilling av hydroksyforbindelser med formelen kan furoylklorid og 5-amino-4-cyano-1-alkylpyrazol omsettes med hverandre i et hensiktsmessig oppløsningsmiddel, f. eks. pyridin, helst under varmeinnvirkning, for dannelsen av N-(cyano-1-alkyl-5-pyrazolyl)-2-furamid, som utvinnes på vanlig måte og behandles med et oksydasjonsmiddel, f. eks. hydrogenperoksyd, i nærvær av en base og fordelaktig under innvirkning av varme for dannelsen av 6-(2-furyl)-1-alkyl-1H-pyrazol-[3,4-d]-pyrimidin-4-(5H)-on, som etter nitrering med et hensiktsmessig nitreringsmiddel som en blanding av salpetersyre og svovelsyre overføres til tilsvarende nitroforbindelser.

For fremstilling av klorforbindelser med formel I anvendes tilsvarende hydroksyforbindelser som utgangsmaterial. Hydroksyforbindelsene

kan således omsettes med et halogeneringsmiddel, f. eks. fosforpentaklorid, fosforoksyklorid eller blandinger herav, idet hydroksygruppen erstattes med et kloratom. Reaksjonen utføres hensiktsmessig under innvirkning av varme, og etter reaksjonens avslutning tilsettes et oppløsningsmiddel som petroleumeter og blandingen avkjøles, hvorefter det utfelte produkt utvinnes og eventuelt omkrystalliseres fra et hensiktsmessig oppløsningsmiddel, som dimetylformamid eller vannholdige blandinger herav.

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

Eksempel 1:

4-amino-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin.

A. 4-amino-6-(2-furyl)-1-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En blanding av 18,0 g (0,19 mol) 2-furonitril, 23,0 g (0,19 mol) 5-amino-4-cyano-1-metylpyrazol [J. Org. Chem. 21: 1240 (1956)] og 2,0 g (0,037 mol) natriummetylat i 350 ml isopropylalkohol tilbakesløpkes over natten. Etter fjerning av oppløsningsmiddel i vakuum på dampbad rystes residuet med et 300 ml kaldt vann og filtreres. Ved omkrystallisering av residuet fra etanol, fåes produktet i form av farveløse nåler, som smelter ved 219,5—220,5° C i et utbytte på 35,4 g (87,3 %). Etter ytterligere omkrystallisering øker smeltepunktet til 220—221° C. Analyse beregnet for $C_{10}H_9N_5O$: C-55,81; H-4,22; N-32,54 funnet: C-55,63, 55,55; H-4,21, 4,17; N-32,75 32,64.

B. 4-amino-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazol-[3,4-d]-pyrimidin.

En oppløsning 150 ml konsentrert svovelsyre avkjøles til 0° C og holdes nær denne temperatur, mens 31,0 g (0,144 mol) av A tilsettes i små porsjoner. En avkjølet oppløsning av 15 ml konsentrert salpetersyre og 20 ml konsentrert svovelsyre tilsettes dråpevis ved 10° C i løpet av ca. 10 min. Blandingen omrøres deretter under avkjøling i 30 minutter, hvorefter den holdes i 1 liter isvann. Ved reaksjonsblandingens nøytralisering med natriumhydroxydoppløsning utskilles produktet. Dette filtreres og vaskes omhyggelig med vann. Utbyttet er 20,6 g (55 %).

Produktet kan omkrystalliseres fra dimetylformamid, hvorved det fåes gule nåler som spaltes ved 344—346° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_9N_5O_3$: C-46,16; H-3,10; N-32,30 funnet: C-46,39; H-3,14; N-32,25.

Eksempel 2:

4-amino-1-propyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin.

A. 5-amino-4-cyano-1-propylpyrazol.

I en 2 liters 3-halset kolbe utstyrt med omrører, kjøler og dryppetrakt innføres 90 g (0,738 mol) etoksymetylenmalononitril og 750 ml etanol. n-propylhydrazin (44,5 g) 0,60 mol tilsettes dråpevis under omrøring. Etterat tilsetningen er av-

sluttet, tilbakesløpkokes oppløsningen i 2 timer. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum på dampbad. Residuet oppslemmes i minst mulig av en blanding av bensin og petroleumeter (like deler beregnet i volum). Det orangerede faste stoff, som smelter ved 155—160° C, oppfanges ved filtrering i et utbytte på 40 g (36 %).

Ved omkrystallisering fra isopropylalkohol økes smeltepunktet til 159—160° C (korrigert). Analyse beregnet for $C_7H_{10}N_4$: C-55,98; H-6,71; N-37,31 funnet: C-56,03; H-6,58; N-37,03.

B. 4-amino-6-(2-furyl)-1-propyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En oppløsning av 51 g (0,55 mol) 2-furonitril, 81 g (0,54 mol) av A og 10 g natriummetylat i 600 ml isopropylalkohol tilbakesløpkes i 48 timer. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum på dampbad og residuet rystes i 400 ml kaldt vann. Det faste stoff filtreres, vaskes med vann og omkrystalliseres fra fortynnet, vannholdig isopropylalkohol, hvorfra produktet skiller seg ut i form av blekgule nåler som smelter ved 173—175° C i et utbytte på 93,5 g (71,4 %). Ved ytterligere omkrystallisering øker smeltepunktet til 184—185° C.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_5O$: C-59,25; H-5,39; N-28,79 funnet: C-59,28; H-5,38; N-28,59.

C. 4-amino-6-(5-nitro-2-furyl)-1-propyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin.

Til 250 ml konsentrert svovelsyre avkjølt til —5° C i et kjølebad settes porsjonsvis under omrøring 29,5 g (0,12 mol) av stoff B. En kolt oppløsning av 50 ml konsentrert salpetersyre i 50 ml konsentrert svovelsyre tilsettes dråpevis i løpet av 20 minutter ved en temperatur under 10° C. Omrøringen fortsettes under avkjøling i 1 time. Blandingen uthelles i ca. 1 kg is, og syren nøytraliseres ved langsom tilsetning av kald kaliumhydroxydoppløsning. Det endelige volum innstilles på 5 liter. Produktet filtreres og vaskes omhyggelig med kaldt vann for fjerning av uorganiske salter. Totalt 59 g (0,24 mol) av stoff B nitreres på denne måte. De forenede produkter omkrystalliseres fra dimetylformamid, hvorved det dannes de ovenfor under punkt C nevnte produkt, i form av gule nåler, som spaltes ved 302—304° C, i et utbytte på 27,1 g (38,7 %). Ved ytterligere omkrystallisering øker spaltningspunktet til 306—307° C. Analyse beregnet for $C_{12}H_{12}N_6O_3$: C-49,99; H-4,20; N-29,16 funnet: C-50,22; H-4,41; N-29,14.

Eksempel 3:

4-amino-1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo [3,4-d]-pyrimidin.

A. 5-amino-4-cyano-1-etylpyrazol.

Til en oppløsning av 122 g (1,0 mol) etoksymetylenmalononitril i 1 liter etanol settes porsjonsvis 60 g (1,0 mol) etylhydrazin. Når den eksotermiske reaksjon opphører tilbakesløpkokes oppløsningen i 1 time. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum på dampbad. Residuet omkrystalliseres fra etylacetat-metanoloppløsning (5:2 beregnet

i volum), idet produktet fåes som farveløse nåler som smelter ved 159—160° C, i et utbytte på 49,5 g. Filtratet kromatograferes over aluminiumoksyd, idet det fåes 65,9 g av produktet i form av lys brunfarvede krystaller etter avdrivning av oppløsningsmidlet. Det totale utbyttet er 115,4 g (85 %). For ytterligere rensning kan produktet oppløses i etylacetat og kromatograferes over aluminiumoksyd, idet smeltepunktet øker til 163—163,5° C.

Analyse beregnet for $C_6H_8N_4$: C-52,92; H-5,92; N-41,15 funnet: C-52,88; H-6,00; N-41,33.

B. 4-amino-1-etyl-6-(2-furyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin.

En oppløsning av 66 g (0,70 mol) 2-furonitril, 95,6 g (0,70 mol) A og 70 g natriummetylat i 1,5 liter isopropylalkohol tilbakesløpkes i 48 timer. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum på dampbad og residuet oppslemmes i 1 liter isvann. Råproduktet filtreres, vaskes omhyggelig med vann og tørkes ved 65° C, idet det fåes 153 g (95,7 %). Ved omkrystallisering av 93 g fra isopropylalkohol fåes produktet i form av farveløse små plater som spaltes ved 233—235° C i et utbytte på 61 g (65,6 %). Ved ytterligere omkrystallisering øker spaltningspunktet til 234—235° C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}N_5O$: C-57,63; H-4,84; N-30,55 funnet: C-57,37; H-4,99; N-30,40.

C. 4-amino-1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin.

25 g av produkt B settes porsjonsvis under omrøring til 250 ml konsentrert svovelsyre ved en temperatur under 10° C. Temperaturen senkes til minus 5° C ved hjelp av et kjølebad og holdes under 10° C, mens en oppløsning av 50 ml konsentrert salpetersyre i 50 ml konsentrert svovelsyre tildryppes dråpevis i løpet av 15 minutter. Omrøringen fortsettes under avkjøling i 1 time. Blandingen helles over 1 kg is, nøytraliseres med natriumhydroksydoppløsning og fortynnes til et endelig volum på 5 liter. Råproduktet filtreres, vaskes omhyggelig med vann før fjerning av natriumsulfat og lufttørkes natten over. Totalt 74 g (0,32 mol) av produkt B nitreres på denne måte. De forenede produkter omkrystalliseres fra dimetylformamid, idet det fåes 4-amino-1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin i form av gule nåler, som spaltes ved 318—319° C, i et utbytte på 24,5 g (27,7 %). Ved ytterligere omkrystallisering økes spaltningspunktet til 320—321,5° C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}N_6O_3$: C-48,17; H-3,68; N-30,65. Funnet: C-48,37; H-3,94; N-30,77.

Eksempel 4:

4-amino-1-(2-metoksyetyl)-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin.

A. 5-amino-4-cyano-1-(2-metoksyetyl)-pyrazol.

En 3 liters 3-halset kolbe utstyrt med omrører, dryppetrakt, kjøler og termometer fylles med 1070 g (21,4 mol) 100-prosentig hydrazinhydrat. Oppløsningen oppvarmes til 100° C, hvor-

etter varmetilførselen avbrytes. 2-metoksyetyl-klorid (Beil. 1, 337, I 170, II, 335) (421 g, 4,46 mol) tilsettes dråpevis under omrøring i løpet av 2,5 timer ved 98—102° C. Den dannede oppløsning oppvarmes i 10 timer ved 105° C og får avkjøle natten over. Produktet isoleres ved kontinuerlig ekstrahering med eter i 5 dager av reaksjonsblandingen. Etter avdrivning av eteren blir det tilbake en olje, som underkastes destillasjon i vakuum gjennom en Vigreux kolonne. Den fraksjon som koker ved 83—90° C/56 mm, oppsamles og utgjør 2-metoksyetylhydrazin i et utbytte på 316,9 g (79 %). Ved omdestillering fåes et kokepunkt på 84° C/50 mm Hg, $n_D^{25} = 1,4411$.

Analyse beregnet for $C_8H_{10}N_2O$: C-39,98; H-11,18; N-31,08, funnet: C-39,85; H-11,25; N-30,81.

En oppløsning av 152 g (1,24 mol) etoksy-metylenmalononitril og 112 g (1,24 mol) 2-metoksyetylhydrazin i 1 liter etanol tilbakesløpkes i 24 timer. Etter fjerning av oppløsningsmiddel i vakuum oppvarmes residuet i kokende benzol, behandles med kull og filtreres. Etter filtratets fortynning med petroleumeter og etterfølgende avkjøling, utfelles 5-amino-4-cyano-1-(2-metoksyetyl)-pyrazol i form av farveløse små plater, som smelter ved 110—112° C, i et utbytte på 132 g (64 %). Ved omkrystallisering øker smeltepunktet til 114—115° C.

Analyse beregnet for $C_7H_{10}N_4O$: C-50,59; H-6,07; N-33,72. Funnet: C-50,53; H-6,14; N-33,97.

B. 4-amino-6-(2-furyl)-1-(2-metoksyetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin.

En oppløsning av 84 g (0,60 mol) 2-furonitril, 100 g (0,60 mol) av produkt A og 10 g natriummetylat i 1,5 liter isopropylalkohol tilbakesløpkes i 48 timer. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum og residuet rystes med 1 liter isvann. Råproduktet filtreres, vaskes med vann og tørkes, hvorved det fåes 122 g (78,6 %). Ved omkrystallisering av 40 g fra fortynnet vannholdig etanol fåes farveløse små plater med smeltepunkt 192—193° C i et utbytte på 33,8 g.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{13}N_5O_2$: C-55,59; H-5,05; N-27,02, funnet: C-55,68; H-5,16; N-27,23.

C. 4-amino-1-(2-metoksyetyl)-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin.

Til 400 ml konsentrert svovelsyre avkjølt til 0° C i et kjølebad settes porsjonsvis under omrøring 82,0 g (0,32 mol) av produkt B ved en temperatur under 10° C. Deretter tilsettes dråpevis i løpet av 1 time ved en temperatur under 10° C 160 ml konsentrert salpetersyre i 160 ml konsentrert svovelsyre. Omrøringen fortsettes under avkjøling i en time, hvorefter oppløsningen helles i 3 liter isvann. Overskuddssyren ble nøytralisert ved tilsetning av 20-%ig natriumhydroksydoppløsning. Råproduktet ble filtrert og vasket omhyggelig med vann for å fjerne uorganiske salter. Ved omkrystallisering fra fortynnet vannholdig dimetylformamid fåes 4-amino-1-(2-metoksyetyl)-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin i form av lange gule nåler med spaltningspunkt 286—287° C, i et utbytte på 32,3 g (33,7 %).

Ved omkrystallisering økes spaltningspunktet til 289,5—290,5° C.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{12}N_6O_4$: C-47,37; H-3,98; N-27,62.

Funnet: C-47,30; H-4,06; N-27,72.

Eksempel 5:

1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5N)-on.

A. N-(4-cyano-1-metyl-5-pyrazolyl)-2-furamid.

Til en oppløsning av 91 g (0,74 mol) 5-amino-4-cyano-1-metylpyrazol i 300 ml pyridin settes under omrøring 101 g (0,74 mol) furoylklorid. Etter oppvarmingen av oppløsningen på dampbad i 1 time helles den i 1 liter isvann og får stå natten over. Produktet filtreres fra, vaskes med kaldt vann og tørkes ved 65° C. Utbyttet utgjør 139,7 g (88 %), smeltepunkt 170—172° C. Ved omkrystallisering fra fortynnet vannholdig metanol fåes produkt i form av store farveløse nåler, som smelter ved 171—172° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_8N_4O_2$: C-55,55; H-3,73; N-25,92. Funnet: C-55,36; H-4,04; N-25,95.

B. 6-(2-furyl)-1-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on.

245 g (1,13 mol) A settes porsjonsvis til en varm omrørt oppløsning av 230 ml 30 %-ig hydrogenperoksyd og 62 g natriumhydroksyd i 2700 ml vann. Noen ml etylacetat settes periodisk til blandingen for å regulere skummingen. Oppløsningen varmes deretter på dampbad under tilbake-løp i 20 timer, avkjøles og nøytraliseres med iseddik. Det faste stoff filtreres fra, vaskes med kaldt vann og tørkes ved 65° C for dannelse av 167 g råprodukt. Det pulveriserte råprodukt omrøres noen minutter i acetonitril (500 ml), filtreres og residuet tørkes ved 65° C. Separeringsprosessen gjentas til det faste stoffs infrarød-spektrum viser fravær av et nitrilbånd ved ca. 4,5 μ . Utbyttet av råproduktet, som smelter ved 276—278° C er 138°. Ved omkrystallisering av 45 g råprodukt fra nitrometan fåes 6-(2-furyl)-1-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-on i form av farveløse nåler, som smelter ved 278—280° C.

Ved omkrystallisering øker smeltepunktet til 283,5—285° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_8N_4O_2$: C-55,55; H-3,73; N-25,92. Funnet: C-55,49; H-3,84; N-25,84.

C. 1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5)-on.

101 g (0,467 mol) av produktet B tilsettes porsjonsvis under omrøring til 300 ml konsentrert svovelsyre ved en temperatur under 20° C. En oppløsning av 50 ml konsentrert salpetersyre i 50 ml konsentrert svovelsyre tilsettes dråpevis ved 25—30° C. Temperaturen holdes ved 25—30° C i 1 time etter tilsetningen. Reaksjonsblandingen helles over 2 kg is, og overskudd av syren nøytraliseres ved tilsetning av 2-n kaliumhydroksyd-oppløsning. Råproduktet filtreres, vaskes omhyggelig med vann og tørkes ved 65° C, idet det fåes 65 g (53,2 %). Ved omkrystallisering fra

fortynnet vannholdig dimetylformamid fåes 1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5)-on i form av gule nåler, som spaltes ved 325° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_7N_5O_4$: C-45,98; H-2,70; N-26,81.

Funnet: C-46,23; H-2,74; N-26,84.

Eksempel 6:

1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-on.

A. N-(4-Cyano-1-etyl-5-pyrazolyl)-2-furamid.

Til en oppløsning av 196 g (1,44 mol) av forbindelsen i henhold til eksempel 3, A i 600 ml pyridin settes dråpevis i løpet av 15 minutter under omrøring 196 g (1,44 mol) furoylklorid. Den dannede oppløsning oppvarmes på dampbad i 4 timer, helles i 2 liter isvann og nøytraliseres ved tilsetning av konsentrert saltsyre. Etter omhyggelig avkjøling av blandingen filtreres produktet, vaskes med vann og tørkes ved 65° C. Utbyttet av produktet som farveløse nåler som smelter ved 145—147° C, er 260 g (78,8 %). Ved omkrystallisering av 44 g av fortynnet vannholdig metanol fåes 34,5 g, som smelter ved 148,5—149,5° C. Ytterligere omkrystallisering øker smeltepunktet til 149,5—150,5° C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}N_4O_2$: C-57,38; H-4,38; N-24,34. Funnet: C-57,41; H-4,51; N-24,37.

B. 1-etyl-6-(2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-on.

216 g (0,94 mol) av produkt A settes porsjonsvis til en varm omrørt oppløsning av 190 ml 30 %ig hydrogenperoksyd og 51 g natriumhydroksyd i 2300 ml vann. Noen ml etylacetat tilsettes periodisk for regulering av skummingen. Oppløsningen oppvarmes på dampbad under tilbake-løp i 20 timer, avkjøles og nøytraliseres med iseddik. Det faste stoff filtreres, vaskes med kaldt vann og tørkes ved 65° C, idet det fåes 156 g. Det pulveriserte råprodukt omrøres i noen minutter i acetonitril (500 ml), filtreres og residuet tørkes ved 65° C. Denne separasjonsprosess gjentas, til et infrarød-spektrum av det faste stoff viser fravær av et nitrilbånd ved ca. 4,5 μ . Utbyttet av rå 1-etyl-6-(2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-on som smelter ved 223—225° C, er 51 g. Ved omkrystallisering av 40 g råprodukt fra 3 liter etanol fåes korte farveløse krystaller, som smelter ved 225—257° C, i et utbytte på 33 g.

Ved omkrystallisering fra nitrometan øker smeltepunktet til 260—261,5° C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}N_4O_2$: C-57,38; H-4,38; N-24,34. Funnet: C-57,36; H-4,40; N-24,56.

C. 1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-on.

97,0 g (0,42 mol) av produkt B settes porsjonsvis under omrøring til 300 ml konsentrert svovelsyre ved en temperatur under 15° C. En oppløsning av 45 ml konsentrert salpetersyre i 50 ml konsentrert svovelsyre tilsettes dråpevis i

løpet av 30 minutter ved 23—30° C. Etter omrøring under avkjøling i 1 time etter tilsetningen helles reaksjonsblandingen over 3 kg is, og over-skuddet av syren nøytraliseres med 20-n kalium-hydroksydotopløsning. Rå-produktet filtreres, vaskes omhyggelig med vann for å fjerne uor-ganiske salter og omkrystalliseres fra fortynnet vannholdig dimetylformamid. Produktet utskil-les i form av gule nåler i et utbytte på 63,2 g (54,5 %), hvilke etter omkrystallisering har et smeltepunkt på 267—267,5° C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}N_6O_4$: C-48,00; H-3,30; N-25,45. Funnet: C-48,07; H-3,13; N-25,63.

Eksempel 7:

4-klor-1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En blanding av 390 g (1,375 mol) av forbin-delsen ifølge eksempel 6 C, og 300 g (1,44 mol) fosforpentaklorid i 2 liter fosforoksyklorid til-bakekokes under omrøring i 3 timer. Oppløsning-gen avkjøles, fortynnes med 2 liter petroleum-eter og avkjøles nøyaktig. Råproduktet filtreres fra, vaskes omhyggelig med petroleumseter og tørkes idet det fåes 341 g (84,5 %). Ved omkrystallisering av 40 g fra fortynnet vannholdig di-metylformamid fåes 4-klor-1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin som blek-gule nåler, som smelter ved 182—183° C, i et ut-bytte på 34 g.

Ved omkrystallisering økes smeltepunktet til 182,5—183,5° C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_8ClN_6O_3$: C-44,99; H-2,74; N-23,85, funnet: C-44,94; H-2,62; N-23,91.

Eksempel 8:

1-etyl-4-bis(2-hydroksyetyl)-amino-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En blanding av 49,6 g (0,17 mol) av forbin-delsen ifølge eksempel 7 og 38 g (0,36 mol) die-tanolamin i 400 ml metanol tilbakekølpekokes un-der omrøring i 2 timer. Oppløsningsmidlet fjer-nes under vakuum. Etter rysting med residuet med 500 ml isvann, filtreres råproduktet, vaskes med vann og omkrystalliseres fra fortynnet vannholdig metanol. 1-etyl-4-bis(2-hydroksy-etyl)-amino-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidinprodukter utskilles i form av gule nåler som smelter ved 176—177° C i et ut-bytte på 38,0 g (61,8 %).

Analyse beregnet for $C_{15}H_{18}N_6O_5$: C-49,72; H-5,01; N-23,20. Funnet: C-49,61, H-5,12; N-23,01.

Eksempel 9:

4-klor-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyra-zolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En blanding av 65 g (0,25 mol) av forbindel-sen ifølge eksempel 5, C og 52 g (0,25 mol) fosfor-pentaklorid i 300 ml fosforoksyklorid tilbakekøl-pkokes under omrøring i 3 timer, avkjøles og for-tynnes med 500 ml petroleumeter. Etter nøyaktig avkjøling av blandingen filtreres råproduktet, vaskes omhyggelig med petroleumseter og tørkes, idet det fåes 50 g (72,5 %).

Ved omkrystallisering fra fortynnet vann-

holdig dimetylformamid fåes 4-klor-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin i form av lysegule nåler, som smelter ved 211—213° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_8ClN_5O_3$: C-42,90; H-2,16; Cl-12,66. Funnet: C-43,17; H-2,38; Cl-12,48.

Eksempel 10:

4-bis(2-hydroksyetyl)-amino-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En blanding av 15,9 g (0,057 mol) av forbin-delsen ifølge eksempel 9 og 12 g (0,114 mol) die-tanolamin i 300 ml metanol tilbakekølpekokes un-der omrøring i 2 timer. Oppløsningsmidlet fjer-nes under vakuum. Etter rystning av residuet med 300 ml isvann filtreres råproduktet, vaskes med vann og omkrystalliseres fra fortynnet vannholdig metanol. 4-bis-(2-hydroksyetyl)-amino-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin utskilles i form av gule nåler, som spaltes ved 202—204° C i et utbytte på 13,7 g (74 %).

Ved omkrystallisering økes spaltningspunk-tet til 208—209° C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{16}N_6O_5$: C-48,27; H-4,63; N-24,13. Funnet: C-48,24; H-4,78; N-24,28.

Eksempel 11:

4-amino-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyra-zolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En oppløsning av 1,0 g (0,0036 mol) av for-bindelsen ifølge eksempel 9 og 0,6 g (0,0039 mol) heksametylentetramin i 15 ml dimetylformamid oppvarmes på dampbad under omrøring i 1 time, fortynnes med 10 ml vann og avkjøles. Råpro-duktet filtreres, vaskes med vann og omkrystalli-seres fra fortynnet vannholdig dimetylformamid. 4-amino-1-metyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyra-zolo-[3,4-d]-pyrimidin utskilles som gule nåler, som spaltes ved 345—346° C, i et utbytte på 0,5 g (42,6 %).

Eksempel 12:

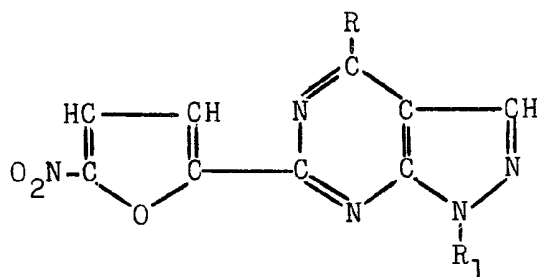
4-amino-1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin.

En oppløsning av 1,0 g (0,0034 mol) av for-bindelsen ifølge eksempel 7 og 0,5 g (0,0034 mol) heksametylentetramin i 25 ml dimetylformamid oppvarmes på dampbad under omrøring i 3 timer, fortynnes med 15 ml vann, behandles med kull og filtreres. Filtratet avkjøles og råproduktet filt-reres og vaskes med vann. Omkrystallisering fra fortynnet vannholdig dimetylformamid fører til 4-amino-1-etyl-6-(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin i form av gule nåler, som spal-tes ved 318—319° C, i et utbytte på 0,2 g (21,5 %).

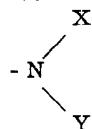
Patentkrav:

Fremgangsmåte for fremstilling av bakterie-veksthemmende i 1- og 4-stilling substituerte 6-

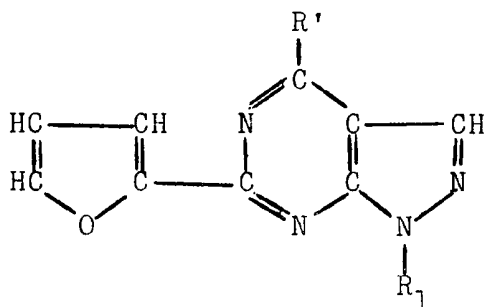
(5-nitro-2-furyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidiner med den generelle formel



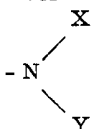
hvor R betegner hydroksy, klor eller gruppen



, hvor X og Y hver betegner hydrogen eller hydroksyetyl, og R₁ betegner lavere alkyl eller metoksyetyl, karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel

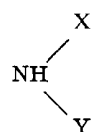


hvor R' betegner hydroksylgruppen eller gruppen



, der X og Y har den ovenfor angitte

betydning og der R₁ har den ovenfor angitte betydning, behandles med nitreringsmiddel, og at, hvis R' betegner hydroksylgruppen, den dannede forbindelse, om ønsket, omsettes med kloreringsmiddel og at det dannede kloreringsprodukt, om ønsket omsettes med et amin med formelen



der X og Y hver har den ovenfor angitte betydning.

Anførte publikasjoner:
