



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 498/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

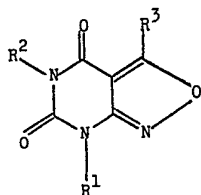
⑪

631 715

②① Gesuchsnummer:	4137/77	⑦③ Inhaber:	Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (JP)
②② Anmeldungsdatum:	01.04.1977		
③① Priorität(en):	05.04.1976 JP 51-38419	⑦② Erfinder:	Ryuji Marumoto, Minoo-shi/Osaka-fu (JP) Yoshiyasu Furukawa, Toyonaka-shi/Osaka-fu (JP) Kiyohisa Kawai, Nagaokakyo/Kyoto (JP)
②④ Patent erteilt:	31.08.1982		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	31.08.1982	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Isoxazolo-(3,4-d)-pyrimidinen.

⑤⑦ Isoxazolo-[3,4d]-pyrimidine der Formel:



(I)

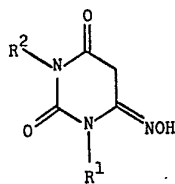
oder mit einer Verbindung der Formel:



In den Formeln bedeuten R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Aryl und R^4 Niederalkyl.

Die Verbindungen der Formel I sind als entzündungshemmende Analgetika brauchbar.

werden hergestellt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



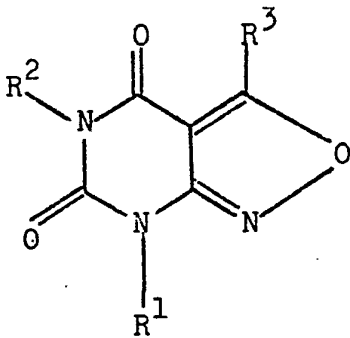
(II)

mit einer Verbindung der Formel:

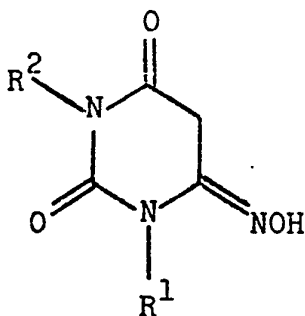


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidinen der folgenden Formel:



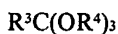
worin R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Aryl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der folgenden Formel:



worin R^1 und R^2 die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel:



worin R^3 die obige Bedeutung hat, oder mit einer Verbindung der folgenden Formel:



worin R^3 die obige Bedeutung hat und R^4 Niederalkyl bedeutet, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5,7-Dimethyl-5H, 7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5,7-Diäthyl-5H, 7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-Äthyl-7-methyl-5H, 7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion.

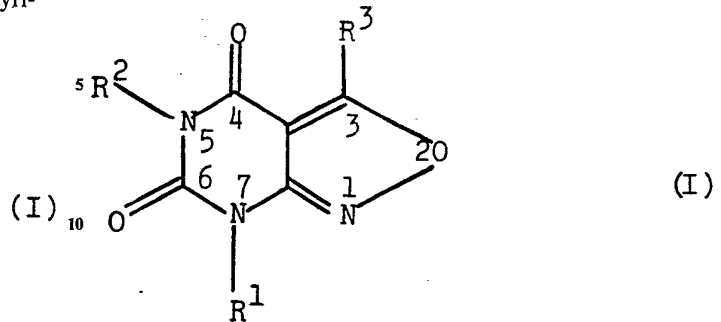
5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 3,5,7-Trimethyl-5H, 7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-Äthyl 3,7-dimethyl-5H, 7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R^1 und/oder R^2 Wasserstoff bedeuten, zu entsprechenden Verbindungen, worin R^1 und/oder R^2 Niederalkyl bedeuten, alkyliert.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidinen, welche wertvolle Arzneimittel sind und folgender Formel ent-

sprechen:

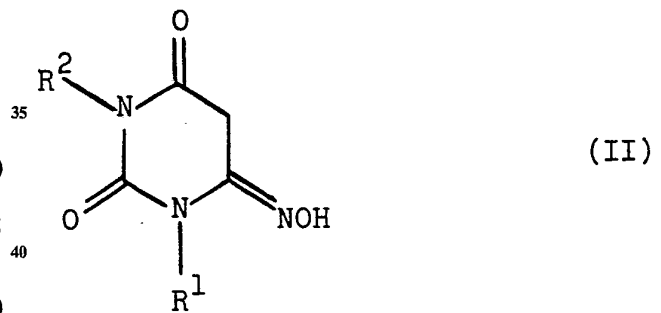


15 worin R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Aryl bedeuten.

Bezüglich der Synthese von Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidinen wird geoffenbart, dass 5,7-Dimethyl-5H, 7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion erhalten wird, wenn 6-Chlor-5-formyl-1,3-dimethyluracil mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt wird [vgl. Abstracts of the 96th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Seite 114 (1976)].

Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines wirtschaftlich interessanten Verfahrens für die Herstellung der Verbindungen der Formel I, die als entzündungshemmende, analgetische Arzneimittel Verwendung finden können.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der folgenden Formel:



worin R^1 und R^2 die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel:



worin R^3 die obige Bedeutung hat, oder mit einer Verbindung der folgenden Formel:



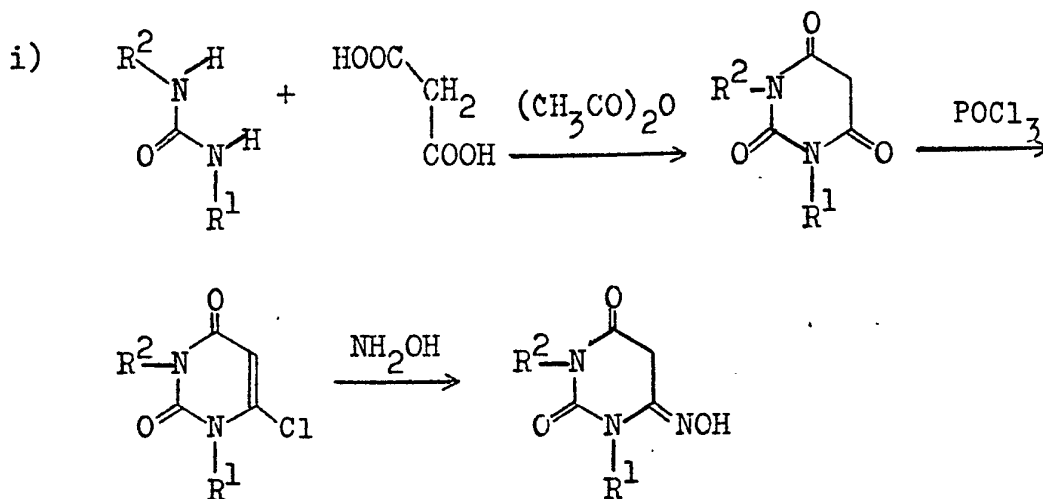
worin R^3 die obige Bedeutung hat und R^4 einen niederen Alkylrest darstellt, umsetzt.

Unter Bezugnahme auf die obigen Formeln bedeuten die niederen Alkylreste R^1 , R^2 und R^3 vorzugsweise geradkettige oder verzweigte niedere Alkylreste mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl. Niedere Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl, und insbesondere Methyl oder Äthyl sind besonders wünschenswert. Bevorzugte Cycloalkylgruppen sind 5- bis 7-gliedrige Reste, z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, wobei man insbesondere Cyclohexyl bevorzugt. Bevorzugte Beispiele für die Arylgruppe sind der Naphthylkern und insbesondere der Phenylkern. Der Arylrest kann durch mindestens ein Halo-

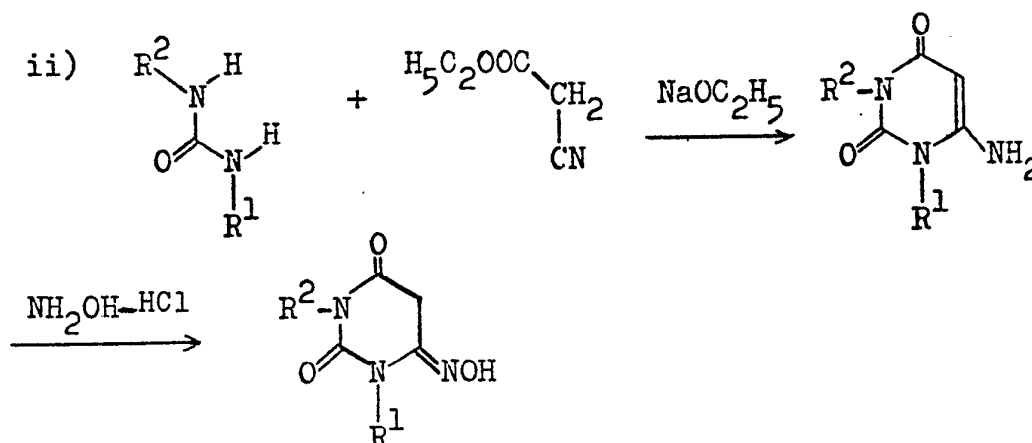
genatom, vorzugsweise durch mindestens ein Chlor- oder Bromatom, substituiert sein. Insbesondere Chlorsubstituenten werden bevorzugt. Der niedere Alkylrest R^4 in der obigen Formel IV ist vorzugsweise ein niederer Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wie er für die Reste R^1 , R^2 und R^3 genannt worden ist. Bevorzugt sind insbesondere der Methyl- und Äthylrest.

Erfindungsgemäss lassen sich die Verbindungen der Formel I in hoher Ausbeute erhalten, wobei sie gewünschtenfalls in der 3-Stellung des Isoxazolopyrimidinringes einen der genannten Substituenten R^3 aufweisen.

Die erfindungsgemäss verwendeten Ausgangsverbindungen der Formel II lassen sich beispielsweise nach den folgenden Methoden synthetisieren:



(Annalen der Chemie 615, 52 (1958))



In den obigen Formeln haben R^1 und R^2 die gleichen Bedeutungen, wie dies weiter oben definiert worden ist.

Es ist noch hervorzuheben, dass die Verbindungen der Formel II in tautomerer Form verwendet werden können.

Wird eine Ausgangsverbindung der Formel II erfindungsgemäss umgesetzt, so ist es vorteilhaft, ungefähr 2 bis 10 Moläquivalente einer Verbindung der Formel III pro Mol einer Verbindung der Formel II zu verwenden. Normalerweise ist es wünschenswert, die Umsetzung in einem Lösungsmittel, welches an der Umsetzung nicht teilnimmt, z. B. Dioxan, Toluol oder Xylol, bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr 100 bis 150°C während ungefähr 30 Minuten bis 1 Stunde durchzuführen. Die Verbindungen der Formel III können auch selbst als Lösungsmittel wirken.

Wird eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IV umgesetzt, so ist es wünschenswert, ungefähr 2 bis 10 Moläquivalente einer Verbindung der Formel IV pro Mol einer Verbindung der Formel II zu verwenden. Normalerweise ist es empfehlenswert, diese Umsetzung in einem Lösungsmittel, welches die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst, z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Form-

amid, Pyridin oder Picolin, bei einer Temperatur im Bereiche von ungefähr 100 bis 150°C während ungefähr 30 Minuten bis 1 Stunde durchzuführen.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I lassen sich leicht durch übliche Trenn- und Reinigungsmassnahmen isolieren. So kann man beispielsweise das Reaktionslösungsmittel durch Destillieren entfernen und den Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisieren. In gewissen Fällen kann man die Verbindungen der Formel I in Form von Salzen, z. B. in Form von organischen Aminsalzen, z. B. in Form des Cholin-salzes, Äthylendiaminsalzes usw., isolieren.

Sofern bei den nach dem vorliegenden Verfahren erhältlichen Verbindungen der Formel I die Symbole R^1 und/oder R^2 Wasserstoff bedeuten, so kann man die so anfallende Verbindung durch Alkylierung an der entsprechenden Stellung ohne weiteres in eine andere Verbindung der Formel I überführen. Als Beispiel von Alkylierungsmitteln für diesen Zweck kann man Alkylhalogenide, z. B. Methyljodid, Äthyljodid, Propyljodid, Isopropylbromid oder Butyljodid, und Alkylsulfate, z. B. Methylsulfat oder Diäthylsulfat, nennen. Ein solches Alkylierungsmittel kann in einer Menge von

ungefähr 1 bis 10 Moläquivalenten, bezogen auf die Verbindungen der Formel I, verwendet werden, wobei man diese Alkylierung zweckmässig in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. Natriumhydroxyd oder Kaliumcarbonat, und normalerweise in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, durchführt. Diese Alkylierung erfolgt normalerweise in der Nähe der Zimmertemperatur, doch hängt dies weitgehend vom entsprechenden verwendeten Alkylierungsmittel ab. Die Reaktionsdauer liegt zwischen ungefähr 1 Stunde und ungefähr 10 Stunden.

Die Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidine der Formel I besitzen entzündungshemmende und analgetische Wirkungen bei verschiedenen Säugetieren und beim Menschen, so dass diese Verbindungen entzündungshemmende, analgetische Mittel gegen Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, nach der Extraktion von Zähnen eintretende Schmerzen, cervicobrachiale Syndrome, Neuralgien, Arthritis und andere Störungen darstellen.

Die entzündungshemmenden und analgetischen Eigenschaften einiger der erfindungsgemäss erhältlichen Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidine der Formel I finden sich in den folgenden Tabellen 1 und 2.

Tabelle 1

Analgetische Wirkung

(An Mäusen mittels des durch Phenylchinon erzeugten Krümmungstestes)

Testverbindung	Orale Dosierung (mg/kg)	Anzahl der Tiere	Durchschnittliche Zahl der Krümmungen und mittlerer Fehler	% Abnahme der Krümmungen
Blindversuch	—	10	12,7 ± 2,5	—
Ia	25	10	5,8 ± 2,4	54,3
(R ¹ =R ² =R ³ =) CH ₃	50	10	5,6 ± 2,3	55,9
Ib	25	10	4,6 ± 1,2	63,8**
(R ¹ =R ² =CH ₃) R ³ =H	50	10	1,0 ± 0,8	92,1**
Codeinphosphat	25	10	3,5 ± 1,2	72,4**
Blindversuch	—	10	17,3 ± 2,6	—
Ia	25	10	5,7 ± 1,5	67,1**
(R ¹ =R ² =R ³ =) CH ₃	50	10	1,2 ± 0,5	93,1***
Ib	12,5	10	7,8 ± 1,9	54,9**
(R ¹ =R ² =CH ₃) R ³ =H	25	10	3,9 ± 1,0	77,5**
Blindversuch	—	10	13,7 ± 1,2	—
Ic				
(R ¹ =R ² =C ₂ H ₅) R ³ =H	25	10	7,2 ± 1,5	47,4*

*: P < 0,05;

**: P < 0,01;

***: P < 0,001

Tabelle 2

Entzündungshemmende Wirkung
(An Ratten mittels des Carrageninödems)

Testverbindung	Orale Dosierung (mg/kg)	Anzahl der Tiere	Volumen des Ödems (ml) und mittlerer Fehler	% Abnahme des Ödems
Blindversuch	—	6	0,543 ± 0,032	—
Ia	12,5	6	0,427 ± 0,030	21,4*
(R ¹ =R ² =R ³) CH ₃	25	6	0,350 ± 0,061	35,5*
Blindversuch	—	6	0,512 ± 0,017	—
Ib	6,25	6	0,400 ± 0,037	21,9*
(R ¹ =R ² =CH ₃) R ³ =H	12,5	6	0,348 ± 0,014	32,0**

*: P < 0,05;

**: P < 0,01

Die akuten Toxizitätswerte für einige der erfindungsgemäss erhältlichen Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidine der Formel I finden sich in der nachfolgenden Tabelle 3.

Tabelle 3

Akute Toxizität

(Bei Beobachtung an Mäusen während 7 Tagen nach der Dosierung)

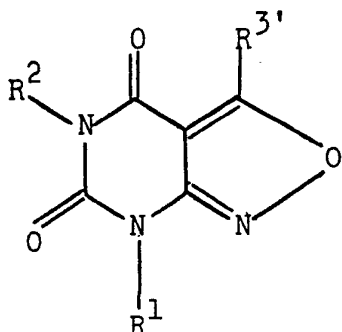
Testverbindung	Orale Dosierungsmenge (mg/kg)	Sterblichkeit nach 8 Tagen
Ia	500	1/5
(R ¹ =R ² =R ³ =CH ₃)		
Ib	500	1/5
(R ¹ =R ² =CH ₃) R ³ =H		

Verwendet man Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidine der Formel I als entzündungshemmende und analgetische Arzneimittel, so lassen sie sich mit Erfolg sowohl oral als auch parenteral entweder als solche oder in Beimischung mit anderen geeigneten pharmazeutisch zulässigen Trägermitteln, Füllstoffen und/oder Verdünnungsmitteln verabreichen. Man kann diese Arzneimittel in Form von Pulvern, Granulaten, Kapseln, Injektionslösungen, Suppositorien usw. anwenden. Die geeignete Dosierung hängt von Faktoren, wie die zu behandelnde Erkrankung, Symptome, Patienten und Verabreichungsweise, ab. Sollen die Verbindungen als entzündungshemmende und analgetische Arzneimittel gegen Kopfschmerzen, Dentalgia oder cervicobrachiale Syndrome bei Erwachsenen Verwendung finden, so liegen die bevorzugten Dosierungsmengen bei ungefähr 30 bis 200 mg pro Dosis bei parenteraler Verabreichung bzw. bei ungefähr 100 bis 600 mg täglich bei oraler Verabreichung.

Was die als entzündungshemmende, analgetische Arzneimittel zu verwendenden Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidine der Formel I angeht, so sind die bevorzugten Vertreter der Verbindung der Formel I jene Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten R¹, R² und R³ so ausgewählt sind, dass R¹ einen niederen Alkylrest, R² das Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R³ das Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeuten. Der Rest Niederalkyl wurde weiter oben bereits definiert. Besonders bevorzugte Verbindungen

dungen sind solche, bei denen R^1 und R^2 Methyl und/oder Äthyl bedeuten und R^3 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl darstellt. Was die physikalischen und chemischen Stabilitätswerte betrifft, so sind Verbindungen der Formel I, worin R^3 einen niederen Alkylrest darstellt, jenen überlegen, bei welchen R^3 das Wasserstoffatom darstellt.

Unter den Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidinen der Formel I sind die Verbindungen der folgenden Formel:



worin R^1 und R^2 die obigen Bedeutungen haben und R^3 einen niederen Alkylrest oder einen Arylrest bedeutet, neue Verbindungen, welche überdies sedative Wirkungen, antidepressive Wirkungen und eine Hemmwirkung auf die Magensaftsekretion bei Mensch und Säugetieren haben. Diese Verbindungen eignen sich daher als Sedative, depressionshemmende Mittel, Hemmittel bezüglich der Magensaftsekretion bei Angstzuständen, hysterischen Anfällen, Depressionen, gastrischen und Duodenalgeschwüren und anderen Erkrankungen.

Bezüglich der obigen Formel I' kann für den durch R^3 wiedergegebenen niederen Alkylrest oder Arylrest die gleiche Definition gegeben werden, wie dies weiter oben im Zusammenhang mit dem Niederalkylrest bzw. Arylrest R^3 geschehen ist. Alkylreste mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen sind für den Rest R^3 besonders wünschenswert. In gewissen Fällen kann man die vorgenannten Verbindungen der Formel I' in Form von Salzen ähnlicher Natur verwenden wie jene, welche im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel I genannt worden sind. In jenen Fällen, in denen Isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidine der Formel I' als Analgetika, antidepressive Mittel und Hemmittel für die Magensaftsekretion verwendet werden, lassen sich mit Erfolg oral oder parenteral als solche oder in Beimischung mit geeigneten pharmakologisch zulässigen Trägermitteln, Füllstoffen und/oder Verdünnungsmitteln verabreichen, wobei solche Arzneimittel in Form von Pulvern, Granulaten, Tabletten, Kapseln, Injektionslösungen und Suppositorien, um nur einige Beispiele zu nennen, Anwendung finden können. Die Dosierungsmenge hängt beispielsweise von der zu behandelnden Krankheit, von den Symptomen, vom Patienten und von der Art der Verabreichung ab. Sollen die Verbindungen an erwachsene Menschen als Sedative oder Hemmittel für die Magensaftsekretion zum Eindämmen von Angstgefühlen oder Magengeschwüren verabreicht werden, so liegen die bevorzugten oralen Dosierungsmengen bei ungefähr 20 bis 100 mg pro Verabreichungsdosis bzw. bei ungefähr 60 bis 300 mg pro Tag.

Die Herstellungen A bis I erläutern die Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel II. Die Beispiele 1 bis 26 erläutern die Erfindung.

Herstellung A

1-Methyl-3-cyclohexyl-6-hydroxyaminouracil

(a) In 500 ml Äthyläther werden 57 g Methylisocyanat gelöst, worauf man tropfenweise 99 g Cyclohexylamin hinzu-

gibt. Dadurch entstehen Kristalle, welche mit Äther gewaschen werden. Arbeitet man in der soeben beschriebenen Weise, so erhält man 105 g N-Methyl-N'-cyclohexylharnstoff vom Smp. 160 bis 161°C.

Elementaranalyse für $C_8H_{16}ON_2$:

Ber.: C 61,50; H 10,32; N 17,93;

Gef.: C 61,67; H 10,73; N 17,54.

(I')

(b) In 15 ml Essigsäure löst man unter Erhitzen 5 g N-Methyl-N'-cyclohexylharnstoff zusammen mit 5 g Malonsäure. Dann werden bei 70°C tropfenweise innerhalb von 30 Minuten 15 ml Essigsäureanhydrid hinzugegeben. Das Gemisch wird dann anschließend während 2 Stunden auf 80 bis 90°C erhitzt, worauf man mit 5 ml Wasser versetzt. Dann wird das Gemisch während 30 Minuten auf 70°C erhitzt und hierauf zur Trockne eingedunstet. Auf diese Weise gelangt man zu einem blassgelben Öl. Dieses Öl wird in Methanol gelöst und in einem Kühlschrank stehen gelassen, worauf sich Nadeln abscheiden. Diese Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt und mit Äthanol gewaschen. Auf diese Weise erhält man 6,9 g 1-Methyl-3-cyclohexylbarbitursäure in Form von farblosen Kristallen vom Smp. 81 bis 82°C.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{16}O_3N_2$:

Ber.: C 58,91; H 7,19; N 12,49;

Gef.: C 58,77; H 7,34; N 12,08.

(c) 35 g 1-Methyl-3-cyclohexylbarbitursäure werden mit 15 ml Wasser vermischt und dieses Gemisch alsdann mit 150 ml Phosphoroxychlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde zum Sieden erhitzt, worauf man in Eiswasser giesst. Dabei entstehen 35 g (Trockengewicht) gelbe Kristalle. Diese Kristalle werden in wenig Chloroform gelöst und auf einer Kieselsäuresäule (400 g) chromatographiert. Die erste Fraktion wird gesammelt und zur Trockne eingedunstet. Auf diese Weise wird man 14 g 1-Methyl-3-cyclohexyl-6-chloruracil in Form von farblosen Kristallen vom Smp. 132 bis 133°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{15}O_2N_2Cl$:

Ber.: Cl 14,64;

Gef.: Cl 15,01.

(d) Ein Gemisch von 7 g 1-Methyl-3-cyclohexyl-6-chloruracil, 18 g Natriumacetat (Trihydrat), 7 g Hydroxylaminhydrochlorid und 100 ml Methyl-cellosolve wird während 1 Stunde zum Sieden erhitzt, und nach dem Erkalten werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren beseitigt. Das Filtrat wird eingedunstet und aus einer Mischung von Wasser und Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 4 g 1-Methyl-3-cyclohexyl-6-hydroxyaminouracil vom Smp. 153 bis 155°C.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{17}O_3N_3$:

Ber.: C 55,21; H 7,16; N 17,56;

Gef.: C 55,43; H 7,53; N 17,24.

Herstellung B

1-Methyl-6-Hydroxyaminouracil

Ein Gemisch von 2 g 1-Methyl-6-aminouracil, 2 g Hydroxylaminhydrochlorid und 30 ml Methyl-cellosolve wird während 2 Stunden zum Sieden erhitzt, worauf die unlös-

lichen Bestandteile abfiltriert werden. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Wasser verrieben. Die entstandenen Kristalle werden durch Filtration gewonnen und aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise werden 1,5 g der oben erwähnten Verbindung in Form von blassgelben Kristallen vom Smp. 247 bis 250°C (unter Zersetzung) erhalten.

Elementaranalyse für $C_5H_7O_3N_3$:

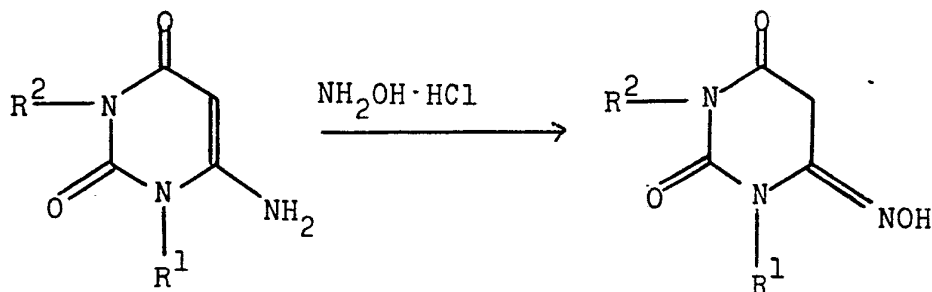
Ber.: C 38,22; H 4,49; N 26,74;

Gef.: C 38,57; H 4,21; N 26,38.

5

Herstellungen C bis I

Arbeitet man in analoger Weise wie in der obigen Herstellung B nach dem folgenden Reaktionsschema:



worin R^1 und R^2 die weiter oben angegebenen Bedeutungen haben, so gelangt man zu den in der folgenden Tabelle 4 wiedergegebenen Verbindungen.

Tabelle 4

Beispiel	R^1	R^2	Smp. (°C)
C		CH_3	125–129
D		H	243–245 (Zers.)
E	$i-C_3H_7$	H	202–205
F		CH_3	190–192
G	C_2H_5	H	205–227
H		CH_3	195–200
I	CH_3	H	247–250

Beispiel 1

3,5,7-Trimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

1 g 1,3-Dimethyl-6-hydroxyaminouracil wird während 1 Stunde mit 10 ml Essigsäureanhydrid bei 140°C zum Sieden erhitzt, worauf man in noch heissem Zustande die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt, wobei man 0,7 g der oben erwähnten Verbindung in Form von farblosen Nadeln erhält. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt diese Verbindung bei 200 bis 202°C.

Elementaranalyse für $C_8H_9C_3N_3$:

Ber.: C 49,23; H 4,65; N 21,53;

Gef.: C 48,77; H 4,42; N 22,08.

Ultravioletabsorptionsspektrum (H_2O):

λ_{max} 239 m μ

Beispiel 2

3-Phenyl-5,7-dimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

In 10 ml Dioxan löst man 0,5 g 1,3-Dimethyl-6-hydroxyaminouracil. Diese Lösung wird mit 4 g Benzoesäureanhydrid versetzt. Das Gemisch wird während 4 Stunden bei 120°C zum Sieden erhitzt, worauf das Dioxan abdestilliert wird. Der Rückstand wird mit 20 ml Äther versetzt, und die unlöslichen Bestandteile werden durch Filtrieren entfernt. Dann wird mit 30 Äther gewaschen. Auf diese Weise erhält man 0,35 g der oben erwähnten Verbindung. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt diese Verbindung bei 195 bis 196°C.

35 Elementaranalyse für $C_{13}H_{11}O_3N_3$:

Ber.: C 60,69; H 4,31; N 16,34;

Gef.: C 60,33; H 4,16; N 16,46.

40 Ultravioletabsorptionsspektrum (MeOH):

λ_{max} 282 m μ

45

Beispiel 3

3-Isopropyl-5,7-dimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

50 Ein Gemisch von 5 g 1,3-Dimethyl-6-hydroxyaminouracil, 30 ml Xylol und 10 ml Isobuttersäureanhydrid wird in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 1 zur Umsetzung gebracht, wobei man 3,2 g der oben erwähnten Verbindung in Form von farblosen Nadeln vom Smp. 106°C erhält.

55

Elementaranalyse für $C_{10}H_{13}O_3N_3$:

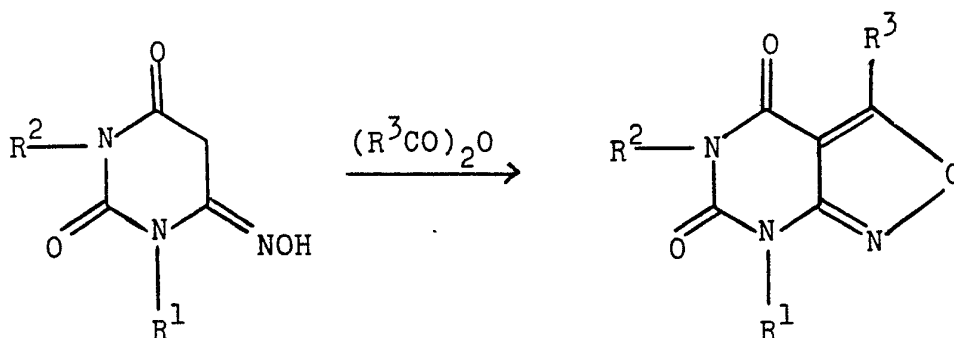
Ber.: C 53,80; H 5,87; N 18,83;

60 Gef.: C 53,21; H 5,66; N 18,93.

65

Beispiele 4 bis 10

Arbeitet man in analoger Weise wie im obigen Beispiel 1 oder 3 unter Zugrundelegung der folgenden Reaktionsfolge:



so gelangt man zu den in der Tabelle 5 aufgezählten Verbindungen:

Tabelle 5

Beispiel	R ¹	R ²	R ₃	Smp. (°C)
4	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	102
5	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	43–44
6	C ₂ H ₅	H	CH ₃	192–194
7	CH ₃		CH ₃	126–127
8	H	CH ₃	CH ₃	260
9	CH ₃	H	CH ₃	259
10	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	129–130

Beispiel 11

5,7-Dimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion
Ein Gemisch von 2 g 1,3-Dimethyl-6-hydroxyaminouracil, 20 ml Dimethylformamid und 20 ml Orthoameisensäureäthylester wird während 1 Stunde bei 160°C zum Sieden erhitzt, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wird. Der entstandene Rückstand wird mit Äthanol versetzt, worauf die entstandenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt werden. Durch Umkristallisieren aus heissem Wasser erhält man 1,0 g der gewünschten Verbindung in Form von farblosen Prismen vom Smp. 170 bis 171°C.

Elementaranalyse für C₇H₇O₃N₃:

Ber.: C 46,41; H 3,90; N 23,20;
Gef.: C 46,48; H 3,79; N 23,30.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

¹⁵ $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 234, 260 (Schulter) m μ .

Beispiel 12

3,5,7-Trimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

Ein Gemisch von 5 g 1,3-Dimethyl-6-hydroxyaminouracil, 100 ml Dimethylacetamid und 20 ml Orthoessigsäureäthylester wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 11 umgesetzt, wobei man zu 2 g der oben erwähnten Verbindung gelangt. Die Mischschmelzpunktsbestimmung dieses Produktes zeigt im Vergleich mit der Verbindung von Beispiel 1 keine Schmelzpunktserniedrigung.

Beispiel 13

5-Methyl-7-phenyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

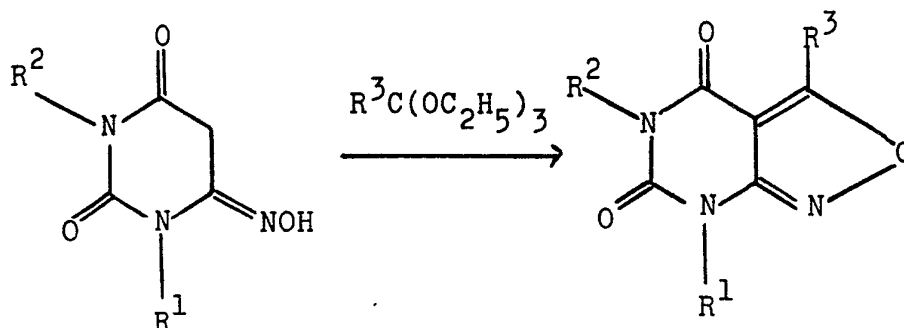
Ein Gemisch von 2 g 1-Phenyl-3-methyl-6-hydroxyaminouracil, 100 ml Dimethylformamid und 10 ml Orthoameisensäureäthylester wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 11 zur Umsetzung gebracht, wobei man 0,93 g der oben erwähnten Verbindung vom Smp. 219 bis 221°C erhält.

Elementaranalyse für C₁₂H₉O₃N₃:

Ber.: C 59,26; H 3,73; N 17,28;
Gef.: C 58,85; H 3,51; N 17,06.

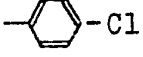
Beispiele 14 bis 22

Arbeitet man in analoger Weise wie im obigen Beispiel 11 unter Anwendung der folgenden Reaktion:



so gelangt man zu den in der folgenden Tabelle 6 aufgezählten Verbindungen.

Tabelle 6

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	91–93
15	C ₂ H ₅	CH ₃	H	106–107
16	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	43–44
17	C ₂ H ₅	H	H	193–195
18		H	H	162–165
19	CH ₃	H	H	233–235
20	i-C ₃ H ₇	H	H	201–203
21	CH ₃	H		187–189
22		CH ₃	H	179–181

Beispiel 23

7-Cyclohexyl-5-methyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

In 50 ml Dimethylformamid wird 1 g 7-Cyclohexyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion, welches nach den Angaben von Beispiel 18 erhalten worden ist, gelöst, worauf man 800 mg Kaliumcarbonat und 1 ml Methyljodid hinzugibt. Das Gemisch wird anschliessend während 20 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, worauf man die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt und das Konzentrat in Chloroform gelöst. Nachdem die unlöslichen Bestandteile abfiltriert worden sind, wird das Chloroform durch Destillation entfernt und der Rückstand aus einer Mischung von Wasser und Äthanol umkristallisiert. In der obigen Weise gelangt man zu 0,8 g der oben erwähnten Verbindung in Form von blassweissen Plättchen vom Smp. 194 bis 197°C.

Elementaranalyse für C₁₂H₁₅O₃N₃:

Ber.: C 57,82; H 6,07; N 16,86;
Gef.: C 57,61; H 5,87; N 16,71.

Beispiel 24

5-Äthyl-7-methyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

In 50 ml Dimethylformamid werden 2 g 7-Methyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion, welches nach den Angaben von Beispiel 19 erhalten worden ist, gelöst, worauf man 1,6 g Kaliumcarbonat und 2 ml Äthyljodid hinzugibt. Darauf erfolgen die Umsetzung und die Nachbehandlung in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel 23, wobei man zu 0,9 g der oben erwähnten Verbindung in Form von farblosen Kristallen vom Smp. 87 bis 88°C gelangt.

Elementaranalyse für C₈H₉O₃N₃:

Ber.: C 49,23; H 4,65; N 21,53;
Gef.: C 49,25; H 4,62; N 21,36.

Beispiel 25

5-Äthyl-3,7-dimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

Arbeitet man in ähnlicher Weise wie in Beispiel 24 unter Behandlung des gemäss Beispiel 9 erhaltenen 3,7-Dimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dions, so erhält man die oben erwähnte Verbindung in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 103 bis 104°C.

15 Elementaranalyse für C₉H₁₁O₃N₃:

Ber.: C 51,67; H 5,30; N 20,09;
Gef.: C 51,50; H 5,08; N 20,00.

Beispiel 26

7-Äthyl-3,5-dimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion

Arbeitet man in ähnlicher Weise die im obigen Beispiel 23 unter Verwendung des gemäss Beispiel 6 erhaltenen 7-Äthyl-3-methyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dions, so erhält man die oben erwähnte Verbindung in Form von farblosen Kristallen vom Smp. 88 bis 89°C.

Elementaranalyse für C₉H₁₁O₃N₃:

30 Ber.: C 51,67; H 5,30; N 20,09;
Gef.: C 51,24; H 5,06; N 20,35.

Die Zusammensetzung von Tabletten, welche als entzündungshemmende, analgetisch wirkende Arzneimittel dienen, kann die folgende sein:

(1) 3,5,7-Trimethyl-5H,7H-isoxazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4,6-dion	30 mg
(2) Lactose	35 mg
(3) Maisstärke	34,5 mg
(4) Magnesiumstearat	0,5 mg
	<u>100 mg</u>

Die Herstellung solcher Tabletten kann wie folgt geschehen. 22,5 mg Maisstärke werden mit der Verbindung (1) und der Verbindung (2) gründlich vermischt und die Mischung mit einer aus 7 mg Maisstärke hergestellten Paste granuliert. Dieses granuliert Gemisch wird mit der Verbindung (4) zusammen mit 5 mg Maisstärke versetzt und das ganze Material unter Druck zu Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm geformt.