

Kondensierte Pyrimidine. III.¹⁾ Synthese von Isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidinen

RYUJI MARUMOTO und YOSHIYASU FURUKAWA

*Medicinal Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.*²⁾

(Eingegangen am 17, März 1977)

Die Umsetzung von 4-Hydroxyamino-uracilen (**2**) mit Säureanhydriden sowie Orthocarbonsäureestern in Gegenwart von Basen ergibt in guter Ausbeute Isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dione (**3**). Das intermediär gebildete 5-Acyl-4-acyloxyamino-uracil (**8**) wurde isoliert und in **3** übergeführt. Bei der Umsetzung von 4-Hydroxyamino-1,3-dimethyl-uracil (**2b**) mit Chlorameisensäureester in Gegenwart von Pyridin entsteht Pyrido[1',2':2,3]pyrazolo[5,4-*d*]pyrimidin (**10**), deren Konstitution an Hand spektroskopischer Methoden aufgeklärt wird.

Keywords—amine exchange; 6-hydroxyaminouracil; intramolecular cyclization; acid anhydride; orthoester; dimethylformamide dimethylacetal; alkylation; pyrido[1',2':2,3-]pyrazolo[5,4-*d*]pyrimidine

In früheren Mitteilungen¹⁾ haben wir neue Synthesen von Isothiazolo[3,4-*d*]pyrimidinen berichtet. Während das Isoxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-System selbst häufig beschrieben wird, ist das Isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-System unseres Wissens nur in wenigen Arbeiten angesprochen. Als Darstellungsmethoden werden dabei der Ringschluß³⁾ von 5-Alkyl-4-cyan-3-amino-isoxazolen mit Säureanhydriden sowie die Cyclisierung⁴⁾ von 2-Aryl-5-alkoxycarbonyl-6-chlor-pyrimidinen mit Alkylhydroxylaminen genannt. Wir berichten hier über neue Darstellungsmethoden sowie Reaktionen von Isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidinen.

Wir brachten 4-Äthylcarbamoyloxyamino-1,3-dimethyl-uracil (**1**),⁵⁾ das durch Umsetzung von 4-Hydroxyamino-1,3-dimethyl-uracil (**2b**)⁶⁾ mit Äthylisocyanat dargestellt wurde, unter Wasserspaltung zur intramolekularen Cyclisierung. Bei der Umsetzung von **1** mit Acetanhydrid erfolgt das erwartete 3-Äthylamino-5,7-dimethyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion nicht, sondern 3,5,7-Trimethylisoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (**3b**). Bei der katalytischen Hydrierung von **3b** wird 5-Acetyl-4-amino-1,3-dimethyl-uracil (**4**)⁷⁾ erhalten. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Äthylcarbamoylgruppe sich am Ringschluß mit Acetanhydrid nicht beteiligt. Nach Erhitzen von **2b** in Acetanhydrid unter Rückfluß erhielten wir neben **3b** noch zwei weitere Reaktionsprodukte, die als 4-Acetoxyamino-1,3-dimethyl-uracil (**5**, R¹=R²=R³=CH₃)⁶⁾ und 1,3,6,8-Tetramethyl-pyrimido[5,4-*g*]pteridin-2,4,5,7(1H,3H,6H,8H)-tetraon (**6**, R¹=R²=CH₃)⁸⁾ identifiziert werden konnten (Schema 1). Die Ausbeute an **3b** ist geringer als bei der Umsetzung mit **1**. Setzt man dagegen **2b** mit Acetanhydrid in Gegenwart

1) I Mitteil.: Y. Furukawa, O. Miyashita, und S. Shima, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 970 (1976); II Mitteil.: Y. Furukawa und S. Shima, *ebenda*, **24**, 979 (1976).

2) Anschrift: *Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan.*

3) FMC AG (Erf. L.K. Gibbons), D.O.S. 2249163 (19. Apr. 1973) [*C.A.*, **79**, 32095g (1973)].

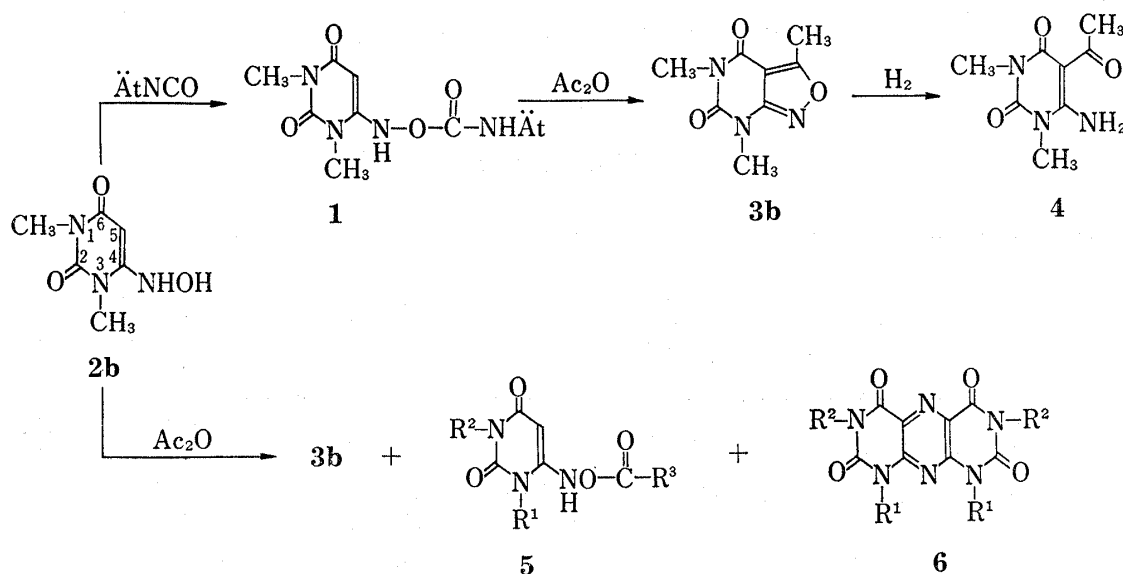
4) American Home Products AG (Erf. D.H. Kim und A.A. Santilli), US-Pat. 3517008 (23. Jun. 1970) [*C.A.*, **73**, 45545e (1970)].

5) Obwohl dabei aber die Möglichkeit einer Reaktion am C-5 nicht außer acht gelassen werden darf, für das Umsetzungsprodukt nehmen wir auf Grund des NMR-Spektrums, das die Methylengruppe in 5-Stellung anzeigt, die Struktur **1** an.

6) W. Pfeiderer und H. Ferch, *Liebigs Ann. Chem.*, **615**, 52 (1958); Gewöhnlich kommen **2** in DMSO in Form von Ketoxim vor (s. experimentellen Teil).

7) W. Pfeiderer und G. Strauss, *Liebigs Ann. Chem.*, **612**, 173 (1958).

8) H. Bredereck und H. Ferch, *Chem. Ber.*, **87**, 1268 (1954); E.C. Taylor Jr., H.M. Loux, E.A. Falco, und G.H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2243 (1955); F. Yoneda und S. Nishigaki, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1060 (1971).



von Basen (Pyridin, Kaliumcarbonat, Natriumacetat usw.) ein, so erhält man **3b** in sehr guter Ausbeute.

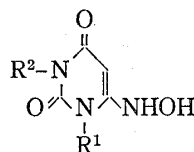
Um die Derivate **3** auf diese Weise herzustellen, stellten wir die Ausgangsmaterialien **2** auf zwei voneinander unabhängigen Wegen dar (Schema 2, Tabelle I). Einmal wandelten wir die 1,3-disubstituierten oder an 3-Stellung unsubstituierten 4-Chlor-uracil mit Hydroxylaminchlorhydrat in **2a,b,e,f,h**, um. Zum anderen erhielten wir **2b—d,g,i,j** aus der 1,3-disubstituierten sowie an 1-Stellung unsubstituierten 4-Amino-uracilen in guten Ausbeuten nach der Umaminierung mit Hydroxylaminchlorhydrat. Diese Methode eröffnet die Möglichkeit, die an 1-Stellung unsubstituierten 4-Hydroxyamino-uracile **2c,d,g** herzustellen, die auf andere Weise nicht zugänglich sind. Die Bildung von 4-Alkyl (oder Aryl)amino-uracilen durch Umaminierung ist schon lange bekannt.⁹⁾ Die Umaminierung mit Hydroxylamin ist aber bisher noch nicht gefaßt worden.

Durch Umsetzungen der so erhaltenen **2a,b** mit Säureanhydriden (Essigsäure-, Propionsäure-, Buttersäure-, Isobuttersäure-, Benzoesäure-anhydrid usw.) erhielten wir die entsprechenden **3a—f**. In Falle der an 1-Stellung unsubstituierten 3-Alkyl-4-hydroxyamino-uracil **2c,d** werden in Anwesenheit von Basen mit Säureanhydriden sehr leicht **3k—m** und die an 5-Stellung acylierten Verbindungen **7a—c** gebildet, während in Abwesenheit von Basen nur 3-Alkyl-4-acyloxyamino-uracil isoliert werden. Durch Hydrolyse werden **7a—c** sehr leicht in **3k—m** übergeführt (Schema 2). Bei der Umsetzungen von **2b** mit intramolekularen Säureanhydriden (Bernsteinsäure-, Glutarsäure-, Phthalsäure-, 2-Sulfobenzoesäure-anhydrid usw.) entstehen die Carboxy- sowie Sulfo-gruppe enthaltenden Verbindungen **3g—j** (Schema 3).

Zur Aufklärung dieser Reaktionen wurden die folgenden Versuche vorgenommen. In der Basen wie Pyridin konnten wir **5** trotz Kochen nicht zu **3b** bringen und **5** reagierte mit Polyphosphorsäure zu **3b** mit geringer Ausbeute. Wurde **2b** in Gegenwart von Natriumacetat mit Acetanhydrid bei 50° erwärmt, so isolierten wir neben **5** kristallisierte Substanz (**8**). Aus den Analysenwerten **8** ergab sich die Summenformel $C_{10}H_{13}N_3O_4$, die mit der des **2b**-Diacetates übereinstimmt. Im magnetischen Kernresonanz (NMR) Spektrum zeigt es kein Signal für 5-H. Aus NMR-Spektrum geht hervor, daß die Verbindung **8** aus zwei geometrischen Formen (**8a,b**, 1:2) besteht und die Signale der Methylgruppen aufgespalten sind. Die Versuche, **8** auf chromatographischem Weg oder durch Umkristallisieren in die beiden Komponenten zu

9) C.W. Whitehead und J.J. Traverso, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3971 (1962); H.-G. Kazmirowski und E. Carstens, *J. Prakt. Chem.*, **26**, 101 (1964).

TABELLE I. 4-Hydroxyamino-uracile (2)

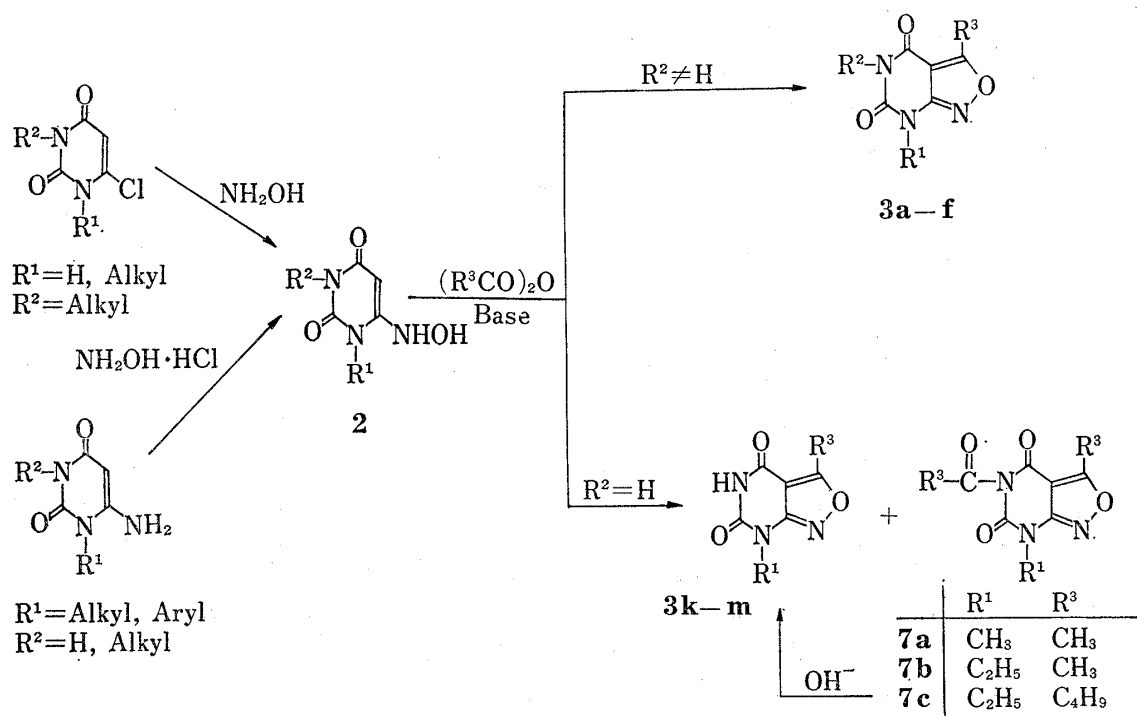


	R ¹	R ²	Schmp. (°C) (aus) ^{a)}	% Ausbeute	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse (%)		
						Ber. (Gef.)		
						C	H	N
2a	H	CH ₃	203—206(M)	65 ^{b)}	C ₅ H ₇ N ₃ O ₃ (157.1)	38.22 (38.54)	4.49 (4.84)	26.74 (26.38)
2b	CH ₃	CH ₃	148—150(W)	70 ^{b)} , 85 ^{c)}	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃ (171.2)	42.10 (42.34)	5.30 (5.52)	24.55 (24.31)
2c	CH ₃	H	248—250(Ä)	88 ^{c)}	C ₅ H ₇ N ₃ O ₃ (157.1)	38.22 (38.03)	4.49 (4.72)	26.74 (26.47)
2d	C ₂ H ₅	H	205—227(Ä)	88 ^{c)}	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃ (171.2)	42.10 (41.91)	5.30 (5.33)	24.55 (24.49)
2e	CH ₃	Cyclohexyl	153—155(Ä)	50 ^{b)}	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ (239.3)	55.21 (55.61)	7.16 (6.87)	17.56 (17.32)
2f	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	112—113(Ä)	48 ^{b)}	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ (199.2)	48.23 (48.45)	6.58 (6.82)	21.10 (20.84)
2g	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	H	203—205(Ä)	86 ^{c)}	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ (199.2)	48.23 (48.57)	6.58 (6.32)	21.10 (21.38)
2h	Cyclohexyl	CH ₃	125—129(Ä)	61 ^{b)}	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ (239.3)	55.21 (55.04)	7.16 (7.43)	17.56 (17.51)
2i	C ₆ H ₅	CH ₃	195—200(Ä)	63 ^{c)}	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ (233.2)	56.65 (56.44)	4.75 (4.79)	18.02 (17.90)
2j	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	190—192(Ä)	70 ^{c)}	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (267.7)	49.35 (49.03)	3.76 (3.64)	15.70 (15.28)

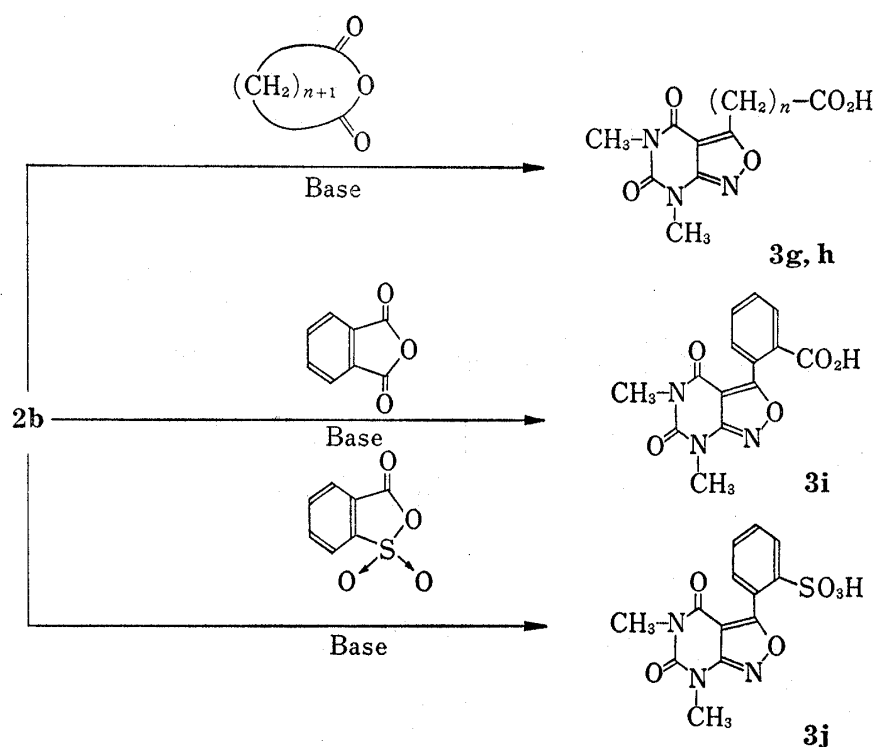
a) Umkrist. aus M: Methanol, Ä: Äthanol, W: Wasser.

b) Durch 4-Chlor-uracil.

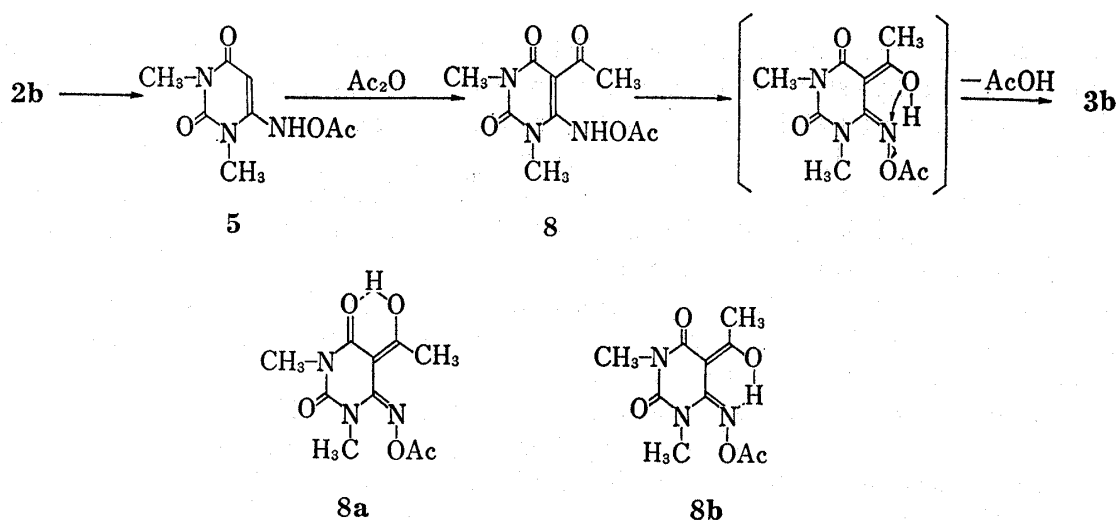
c) Nach Umaminierung.



Schema 2



Schema 3

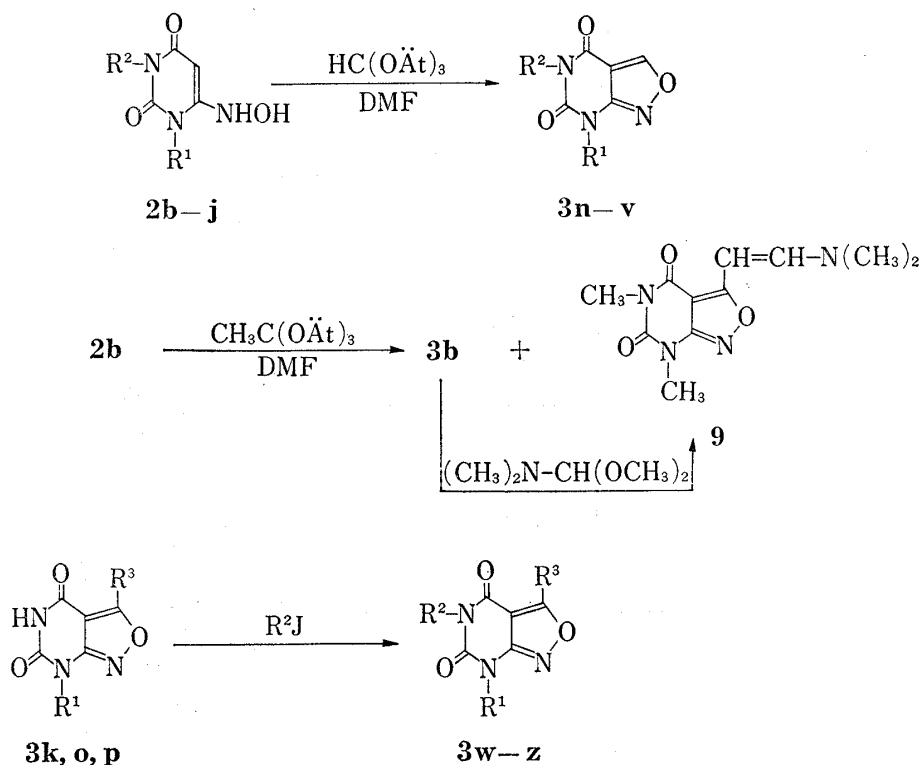


Schema 4

trennen, blieben bisher erfolglos. Man erhitzt **8** in Äthylenglykolmonomethyläther unter Rückfluß und isoliert in guter Ausbeute **3b**. Aus obigen Resultaten wurde bewiesen, daß **8** als 5-Acetyl-4-acetoxyamino-1,3-dimethyluracil ist. Wir nehmen daher den Reaktionsverlauf (**2b**→**3b**) nach Schema 4 an. Der erste Reaktionsschritt ist die Bildung von **5**, das sofort unter der Einwirkung von Natriumacetat mit Acetanhydrid zu **8** weiterreagiert. **8** cyclisiert sich unter Abspaltung von Essigsäure zu **3b**.

An Stelle von Säureanhydriden können auch Orthocarbonsäure ester zur Cyclisierung von **2** verwendet werden. Beispielsweise erhält man bei der Umsetzung von **2b—j** in Dimethylformamid (DMF) mit Orthoameisensäureäthylester in guter Ausbeute **3n**,¹⁰ **o—v**, die nach

10) Senda, *et al.* berichteten über die Synthese von **3n** auf anderen Wegen erst kürzlich an der Tagung der Japanischen Pharmazeutischen Gesellschaft (Nagoya, April 1976).



Schema 5

dem Säureanhydrid-Verfahren nicht zugänglich sind. Während die Umsetzung von **2b** mit Orthoameisensäureäthylester zu dem einheitlichen Produkt **3n** führt, werden bei der Umsetzung von **2b** mit Orthoessigsäureäthylester in DMF in ungefähr gleicher Menge **3b** und eine gelbe Verbindung erhalten. Die letztere erwies sich als 3-(β -Dimethylamino-vinyl)-5,7-dimethylisoxazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (**9**)¹¹⁾ aus der Elementaranalyse und spektroskopischen Ergebnissen (NMR, MS¹²⁾). Die gleichen Verbindung erhielten wir auch aus **3b** und Dimethylformamid-dimethylacetal quantitativ.

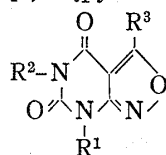
Die 5,7-disubstituierten Isoxazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4,6-(5H,7H)-dione **3b,w—z** können auch aus den an 5 (oder 7)-Stellung unsubstituierten Verbindungen **3a,k,o,p** mit Alkylhalogeniden erhalten werden (Schema 5, Tabelle II).

Um 3-Äthoxy-5,7-dimethylisoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion zu erhalten, haben wir **2b** mit Chlorameisensäureäthylester in Pyridin umgesetzt und aus dem Reaktionsgemisch eine gut kristallisierte gelbe Verbindung (**10**) isoliert. Das MS von **10** zeigt das Molekülion (M^+ 230) als Hauptpeak von dem Summenformel $C_{11}H_{10}N_4O_2$. Das NMR-Spektrum von **10** zeigt zwei N-Methylgruppe bei $\delta=3.55$ (3H, Singulett) und 3.75 (3H, Singulett) sowie die Signale bei $\delta=7.00-7.70$ (3H, Multipllett) und 9.15 (1H, Dublett, $J=6$ Hz), die 4 aromatischen Protonen des Pyridinrings zugeordnet werden. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß es sich bei Verbindung **10** um 7,9-Dimethyl-pyrido[1',2':2,3]pyrazolo[5,4-*d*]pyrimidin-8,10(7H,9H)-dion handelt. Wir nehmen daher an, daß **2b** mit Chlorameisensäureäthylester zunächst zu 4-Äthoxycarbonyloxyamino-1,3-dimethyl-uracil (**11**) reagiert, worauf eine Reaktion mit Pyridiniumsalz zu Dihydropyridin-Derivat (**12**) folgt. Das letztere wird cyclisiert und in **10** oxydiert wie Beispiel¹³⁾ der Umsetzung von 4-Methyl-pyridin-N-(3'-oxocyclohexen-1-yl)-imin zu 10-Oxo-2-methyl-7,8,9,10-tetrahydro-pyrido[1,2-*b*]indazol. Wir isolierten nach Aufarbeitung der Mutterlauge von **10** weitere Reaktionsprodukte und identifizierten als 4-

11) Die Stereochemie der β -Dimethylamino-vinyl-gruppe ist noch ungeklärt.

12) Massenspektrum.

13) Y. Tamura, N. Tsujimoto, Y. Sumida, und H. Ikeda, *Tetrahedron*, **28**, 21 (1972).

TABELLE II. Isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dione (3)

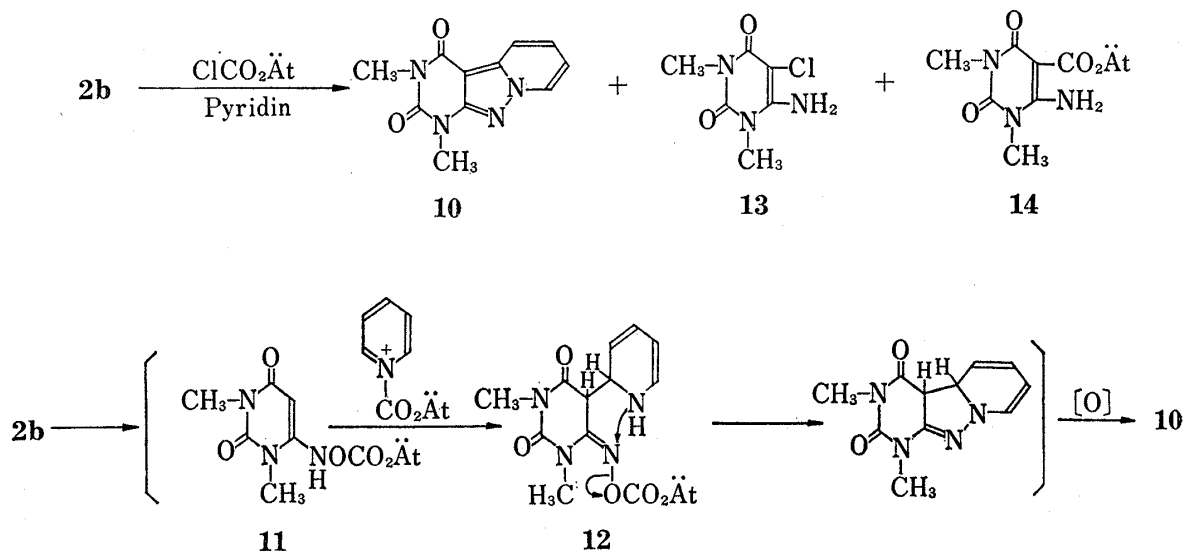
R ¹	R ²	R ³	Schmp. (°C) (aus)	% Ausbeute (Ausgangs- material)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse (%)		
						Ber. (Gef.)		
						C	H	N
3a	H	CH ₃	260 (W)	83 (2a) ^{a)}	C ₇ H ₇ N ₃ O ₃ (181.2)	46.41 (46.56)	3.90 (3.82)	23.20 (22.86)
3b	CH ₃	CH ₃	200—202 (Ä)	72, 73 (2b) ^{a)} , (3a)	C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ (195.2)	49.23 (48.94)	4.65 (4.53)	21.53 (21.81)
3c	CH ₃	CH ₃	102 (Ä)	68 (2b) ^{a)}	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ (209.2)	51.67 (51.33)	5.30 (5.09)	20.09 (20.32)
3d	CH ₃	CH ₃	43—44 ^{b)} (—)	55 (2b) ^{a)}	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ (223.2)	53.80 (52.96)	5.87 (5.34)	18.83 (17.73)
3e	CH ₃	CH ₃	106 (Ä)	62 (2b) ^{a)}	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ (223.2)	53.80 (53.52)	5.87 (5.73)	18.83 (18.84)
3f	CH ₃	CH ₃	195—196 (Ä)	47 (2b) ^{a)}	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ (257.2)	60.69 (60.37)	4.31 (4.15)	16.34 (16.53)
3g	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H-(CH ₂) ₂ 113—114 (Ä)	30 (2b) ^{a)}	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₅ (253.2)	47.43 (47.45)	4.38 (4.23)	16.60 (16.68)
3h	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H-(CH ₂) ₃ 110—113 (Ä)	29 (2b) ^{a)}	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₅ (267.2)	49.43 (49.48)	4.90 (4.83)	15.73 (16.05)
3i	CH ₃	CH ₃	2-CO ₂ H-C ₆ H ₄ 203—205 (Ä)	67 (2b) ^{a)}	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅ (301.2)	55.81 (55.67)	3.68 (3.71)	13.95 (14.20)
3j	CH ₃	CH ₃	2-SO ₃ H-C ₆ H ₄ 242—245 (Zers.) ^{c)} (Ä)	37 (2b) ^{a)}	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₆ S (416.4)	51.91 (52.00)	3.87 (3.71)	13.45 (13.36)
3k	CH ₃	H	CH ₃ 259 (Ä/W)	66 (2c) ^{a)}	C ₇ H ₇ N ₃ O ₃ (181.2)	46.41 (46.72)	3.90 (3.74)	23.20 (22.95)
3l	C ₂ H ₅	H	CH ₃ 193—194 (Ä)	63 (2d) ^{a)}	C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ (195.2)	49.23 (49.31)	4.65 (4.58)	21.53 (21.24)
3m	C ₂ H ₅	H	C ₄ H ₉ 129—130 (W)	52 (2d) ^{a)}	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ (237.3)	55.68 (55.73)	6.37 (6.42)	17.71 (17.43)
3n	CH ₃	CH ₃	H 170—171 (W)	60 (2b)	C ₇ H ₇ N ₃ O ₃ (181.2)	46.41 (46.48)	3.90 (3.79)	23.20 (23.30)
3o	CH ₃	H	H 234—236 (W)	80 (2c)	C ₆ H ₅ N ₃ O ₃ (167.1)	43.12 (43.08)	3.02 (3.03)	25.15 (25.32)
3p	C ₂ H ₅	H	H 193—195 (Ä)	30 (2d)	C ₇ H ₇ N ₃ O ₃ (181.1)	46.41 (46.54)	3.90 (3.76)	23.20 (23.35)
3q	CH ₃	Cyclohexyl	H 187—189 (Ä)	70 (2e)	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ (249.2)	57.82 (57.86)	6.07 (6.00)	16.86 (16.60)
3r	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H 91—93 (W)	50 (2f)	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ (209.2)	51.67 (51.50)	5.30 (5.32)	20.09 (19.86)
3s	iso-C ₄ H ₉	H	H 201—202 (W)	55 (2g)	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ (209.2)	51.67 (51.31)	5.30 (5.20)	20.09 (20.42)
3t	Cyclohexyl	CH ₃	H 194—197 (Ä)	50 (2h)	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ (249.2)	57.82 (57.61)	6.07 (5.87)	16.86 (16.71)
3u	C ₆ H ₅	CH ₃	H 219—221 (Ä)	35 (2i)	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃ (243.2)	59.26 (58.95)	3.73 (3.57)	17.28 (17.21)
3v	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H 180—181 (Ä)	32 (2j)	C ₁₂ H ₅ ClN ₃ O ₃ (277.6)	51.90 (51.93)	2.90 (2.69)	15.13 (14.97)
3w	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ 103—104 (Ä/W)	83 (3k)	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ (209.2)	51.67 (51.50)	5.30 (5.08)	20.09 (20.00)
3x	CH ₃	C ₂ H ₅	H 87—88 (W)	69 (3o)	C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ (195.2)	49.23 (49.25)	4.65 (4.62)	21.53 (21.36)
3y	C ₂ H ₅	CH ₃	H 106—107 (W)	95 (3p)	C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ (195.2)	49.23 (49.53)	4.65 (4.62)	21.53 (21.76)
3z	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ 88—89 (Ä/W)	36 (3a)	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ (209.2)	51.67 (51.81)	5.30 (5.33)	20.09 (20.29)

a) Säureanhydrid-Verfahren.

b) In diesem Stoff findet sich Buttersäure in kleiner Menge, die schwer vollständig zu entfernen ist.

c) Pyridiniumsalz.

Amino-5-chlor-1,3-dimethyl-uracil (**13**)¹⁴ und 4-Amino-5-äthoxycarbonyl-1,3-dimethyl-uracil (**14**)¹⁵ (Schema 6).



Schema 6

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heizapparat (Yanagimoto-Seisakusho, Kyoto) bestimmt und sind unkorrigiert. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0.063—0.200 mm, E. Merck). NMR-Spektren: Hitachi R-24 (Tetramethylsilan als interner Standard). UV-Spektren: Hitachi EPU-2A (sh=Schulter).

4-Hydroxyamino-1-methyl-uracil (2a, via 4-Chlor-uracil)—Ein Gemisch von 1.5 g 4-Chlor-1-methyl-uracil, 2 g $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 5.5 g AcONa und 25 ml Äthylenglykolmonomethyläther wird 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Erkalten wird der gebildete Niederschlag abgetrennt und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus MeOH umkristallisiert. Gelbe Kristalle (1 g). NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.1 (s, 3H, NMe), 3.6 (s, 2H, 5- H_2), 10.35 (s, 1H, =NOH).

3-Isobutyl-4-hydroxyamino-uracil (2g, Umaminierung)—0.65 g 3-Isobutyl-4-amino-uracil und 0.50 g $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ werden in 10 ml Äthylenglykolmonomethyläther 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der nach Einengen des Reaktionsgemisches i. Vak. verbleibende Rückstand wird aus Wasser kristallisiert. Aus ÄtOH gelbe Kristalle (0.50 g). NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.05 und 1.15 (je s, 3H \times 2, 2Me), 2.50 (m, 1H, $-\text{CHMe}_2$), 3.80 (s, 2H, 5- H_2), 10.50 (s, 1H, =NOH).

Die übrigen in Tabelle I. aufgeführten Verbindungen **2** wurden analog hergestellt.

4-Äthylcarbamoyloxyamino-1,3-dimethyl-uracil (1)—0.17 g **2b** werden mit 0.20 ml ÄtNCO und 5 ml Pyridin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. zu Trockne eingengt und der Rückstand liefert durch Chromatographie an Kieselgel (10 g) mit CHCl_3 -MeOH (49:1) gelbe Kristalle (70 mg, 29%). Die rohen Kristalle ergeben durch Umkristallisieren aus ÄtOH farblose Nadeln vom Schmp. 246 — 247° . NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.00 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.05 (s, 3H, NMe), 3.02 (s, 3H, NMe), 3.80 (s, 2H, 5- H_2), 7.30 (br s, 1H, NH). $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (242.2) Ber.: C, 44.62; H, 5.83; N, 23.13. Gef.: C, 44.96; H, 5.67; N, 23.41.

3,5,7-Trimethyl-isoxazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (3b)—a) 0.27 g **1** werden mit 20 ml Ac_2O 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten werden die gebildeten Kristalle (**6**, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, 0.10 g, 59%) abgesaugt. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 234 (4.63), 265 (4.06), 272 (sh), 285 (sh), 358 (sh), 364 (4.36). MS (70 eV): $m/e=304$ (M^+), 275, 247, 233, 219, 192, 162, 147, 107. Das Filtrat der Reaktionslösung wird dann zur Trockne eingengt und der Rückstand aus ÄtOH umkristallisiert. Farblose Nadeln (**3b**, 80 mg, 37%) vom Schmp. 200 — 202° . UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 236 (4.04). NMR (CDCl_3) δ : 2.70 (s, 3H, Me-3), 3.20 (s, 3H, NMe), 3.30 (s, 3H, NMe). b) 3.50 g **2b** werden mit 30 ml Ac_2O 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Anhydrid wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus ÄtOH umkristallisiert. Farblose Nadeln (**5**, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{CH}_3$, 2.8 g, 64%) vom Schmp. 126 — 128° (Lit.⁶) 126 — 128° . Die Mutterlage wird dann zur Trockne eingengt und der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule (50 g) mit CHCl_3 chromatographiert. Man erhält farblose Nadeln (**3b**, 0.35 g, 9%) vom Schmp. 200 — 202° , die bei der Mischprobe mit **3b** keine

14) G.D. Searle AG (Erf. E.F. Schröder), US-Pat. 2731465 (17. Jan. 1956) [*C.A.*, **51**, P1257 (1957)].

15) F. Yoneda und M. Higuchi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 3849 (1973).

Depression zeigen. c) Ein Gemisch von 1 g **2b**, 10 ml Pyridin und 5 ml Ac₂O wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird verdampft und der Rückstand aus ÄtOH umkristallisiert. Farblose Nadeln (**3b**, 0.70 g, 72%) vom Schmp. 200—202°. d) 0.20 g **3a** werden in 4 ml DMF gelöst. Man gibt dazu 0.15 g K₂CO₃ und unter Rühren 0.20 ml MeJ. Nach beendeter Methylierung wird der gebildete Niederschlag abgetrennt und das Filtrat zum Sirup eingengt. Beim Zugabe von Wasser erstarrt das Reaktionsgemisch. Aus ÄtOH farblose Nadeln (**3b**, 0.15 g, 73%) vom Schmp. 200—202°.

Hydrierung von 3b—Eine Mischung von 195 mg **3b** und 50 mg Palladium (5% auf Kohle) in 15 ml Methanol wird bei 20° und Atmosphärendruck hydriert. Nach 30 Min. die Wasserstoff-Aufnahme von 1 Mol beendet ist, filtriert man vom Katalysator ab und dampft zum Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Farblose Blättchen (**4**, 120 mg, 61%) vom Schmp. 213—214° (Lit.⁷⁾ 206°. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 217 (4.30), 245 (4.00), 278 (4.15).

3-(β -Carboxyäthyl)-5,7-dimethyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (3g)—Ein Gemisch von 3 g **2b**, 6 g Bernsteinsäureanhydrid und 100 ml Pyridin wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 200 ml Wasser-ÄtOH (1:1) gelöst und auf eine Amberlite-Säule IRC-50 (H⁺-Form, 50 ml) gegeben. Man eluiert mit 200 ml Wasser-ÄtOH (1:1), engt das Eluat i. Vak. ein und der Rückstand wird aus ÄtOH umkristallisiert. Farblose Kristalle (**3g**, 1.3 g, 30%). NMR (CDCl₃) δ : 3.0 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3.4 und 3.5 (je s, 3H:3H, 2 NMe), 9.5 (s, 1H, CO₂H).

5,7-Dimethyl-3-(*o*-sulfophenyl)-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (3j)—Ein Gemisch von 0.3 g **2b**, 1 g *o*-Sulfobenzoesäureanhydrid und 5 ml Pyridin wird 2 Stdn. auf Rückfluß gehalten. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verjagt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (10 g) mit CHCl₃-ÄtOH (4:1) chromatographiert. Aus ÄtOH farblose Kristalle (0.27 g, 37%). NMR (*d*₆-DMSO) δ : 3.3 und 3.5 (je s, 3H:3H, 2 NMe), 7.5—9.1 (m, 9H, Phenyl und Pyridin).

5,7-Dimethyl-3-phenyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6-(5H,7H)dion (3f)—0.50 g **2b** und 0.20 g AcONa werden in 10 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 1.00 g Bz₂O 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Dioxan wird i. Vak. entfernt. Man nimmt der Rückstand mit 20 ml Äther auf, wobei ein Teil (0.35 g) ungelöst bleibt. Dieser wird aus ÄtOH umkristallisiert. Farblose Kristalle (0.32 g). UV $\lambda_{\max}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 281 (4.24); $\lambda_{\max}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 240 (3.55). NMR (CDCl₃) δ : 3.45 (s, 3H, NMe), 3.60 (s, 3H, NMe), 7.60 (m, 3H, Phenyl), 8.55 (m, 2H, Phenyl).

5,7-Dimethyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (3n)—5 g **2b** werden mit 20 ml HC(OÄt)₃ in 80 ml DMF 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Der nach Einengen des Reaktionsgemisches i. Vak. verbleibende Rückstand wird aus heißem Wasser umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle (3.10 g). UV $\lambda_{\max}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 233 (3.91), 260 (sh, 3.47); $\lambda_{\max}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ) 213 (3.65). NMR (*d*₆-DMSO) δ : 3.20 (s, 3H, NMe), 3.35 (s, 3H, NMe), 9.70 (s, 1H, 3-H).

7-Äthyl-3-methyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (31) und 7-Äthyl-5-acetyl-3-methyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (7b)—Ein Gemisch von 0.50 g **2d**, 0.60 g AcONa und 10 ml Ac₂O wird 1 Stde. auf 170° erhitzt und i. Vak. eingengt. Die Reaktionsgemische werden an einer Kieselgelsäule (15 g) mit CHCl₃ chromatographiert. Man erhält farblose Kristalle (**7b**, 0.10 g, 14%) vom Schmp. 123—125°. UV $\lambda_{\max}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 241 (3.78). NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (t, 3H, NÄt), 2.70 (s, 3H, NAc), 2.85 (s, 3H, NMe), 4.10 (q, 2H). C₁₀H₁₁N₃O₄ (237.2) Ber.: C, 50.63; H, 4.67; N, 17.72. Gef.: C, 50.95; H, 4.74; N, 17.51.

Nach Abtrennung von **7b** liefert die Elution von CHCl₃/MeOH (9:1) **31**, das aus ÄtOH umkristallisiert wird. Farblose Kristalle (0.36 g). UV $\lambda_{\max}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 233 (3.95); $\lambda_{\min}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 216 (3.79) NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (t, 3H, NÄt), 2.80 (s, 3H, 3-Me), 4.10 (q, 2H). 10 mg **7b** werden in 1 ml ÄtOH gelöst und nach Zutropfen von 0.10 ml konz. Ammoniakwasser bei 60° 5 Min. erwärmt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand aus ÄtOH umkristallisiert. Farblose Nadeln (**31**) vom Schmp. 192—194°.

7-Äthyl-5-methyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (3y)—Zur Lösung von 2.00 g **3p** in 30 ml DMF gibt man 1.50 g K₂CO₃ zu und läßt unter Rühren 2 ml MeJ zutropfen. Nach 20 stdg. Rühren wird der gebildete Niederschlag abtrennt und das Filtrat zum Sirup eingengt. Der sirupöse Rückstand wird aus Wasser kristallin. Farblose Kristalle (2 g).

3-(β -Dimethylamino-vinyl)-5,7-dimethyl-isoxazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4,6(5H,7H)-dion (9)—a) 0.50 g **2b** werden in 10 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 4 ml MeC(OÄt)₃ 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. DMF wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus ÄtOH umkristallisiert. Schwach gelbliche Nadeln (**9**, 0.20 g, 27%) vom Schmp. 192—193°. UV $\lambda_{\max}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 238 (3.89), 270 (sh, 3.29), 365 (4.51); $\lambda_{\min}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 297 (2.25). NMR (*d*₆-DMSO) δ : 3.00 (br s, 6H, NMe₂), 3.10 (s, 3H, NMe), 3.20 (s, 3H, NMe), 5.25 (d, *J*=14 Hz, 1H, Vinyl-H), 8.25 (d, *J*=14 Hz, 1H, Vinyl-H). MS (70 eV): *m/e*=250 (M⁺). C₁₁H₁₄N₄O₃ (250.2) Ber.: C, 52.79; H, 5.64; N, 22.39. Gef.: C, 52.74; H, 5.55; N, 22.49.

Die Mutterlauge wird i. Vak. eingengt. **3b** wird aus dem Rückstand druch Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g) mit CHCl₃ isoliert. Farblose Nadeln (**3b**, 0.21 g, 37%) vom Schmp. 200—202°. b) 2 g **3b** werden in 4 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 2 ml Me₂NCH(OMe)₂ 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand aus ÄtOH-H₂O (9:1) umkristallisiert. Schwach gelbliche Nadeln (**9**, 1.90 g, 76%) vom Schmp. 191—192°.

5-Acetyl-4-acetoxamino-1,3-dimethyl-uracil (8a+8b)—3.00 g **2b** und 1.00 g AcONa werden mit 75 ml Ac₂O versetzt und auf dem Wasserbad von 50° bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Man läßt über

Nacht stehen, destilliert das Ac_2O i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus ÄtOH um. Farblose Nadeln (**5**, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{CH}_3$, 0.50 g, 13%) vom Schmp. 137—139° (Lit.⁶) 126—128°. NMR (CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H, OAc), 3.40 (s, 3H, NMe), 3.55 (s, 3H, NMe), 4.00 (s, 2H, 5- H_2). Nach mehrstündigem Aufbewahren der Mutterlauge im Eisschrank scheiden sich schwach gelbliche Nadeln ab, die mehrmals aus ÄtOH umkristallisiert werden. Schwach gelbliche Nadeln (**8a**+**8b**, 1.50 g, 33%) vom Schmp. 137—140°. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{ÄtOH}}$ nm (log ϵ): 241 (3.89). NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (s, 3H, 5-Ac von **8a**, **b**), 2.70 und 2.80 (je s, 1H: 2H, OAc von **8a** bzw. **8b**), 3.40 und 3.50 (je s, 1H: 2H, NMe von **8a** bzw. **8b**), 3.60 und 3.65 (je s, 1H: 2H, NMe von **8a** bzw. **8b**), 14.00 (br s, ~1H, =CMeOH). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ (255.2) Ber.: C, 47.06; H, 5.13; N, 16.47. Gef.: C, 46.92; H, 5.12; N, 16.66.

Wenn 0.50 g **8(a+b)** 2 Stdn. in 10 ml Äthylenglykolmonomethyläther unter Rückfluß gekocht werden, entsteht **3b** (0.32 g, 85%) vom Schmp. 200—202°.

7,9-Dimethyl-pyrido[1',2':2,3]pyrazolo[5,4-d]pyrimidin-8,10(7H,9H)-dion (10), **4-Amino-5-äthoxycarbonyl-1,3-dimethyl-uracil (14)** und **4-Amino-5-chlor-1,3-dimethyl-uracil (13)**—Eine Lösung von 4 g **2b** in 150 ml Pyridin wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 30 ml ClCOOÄt versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man engt i. Vak. ein, versetzt mit 50 ml ÄtOH , saugt ab. Schwach gelbliche Nadeln (**10**, 0.50 g, 9%) vom Schmp. 268°. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 240 (4.53), 257 (4.22), 300 (4.10); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 255 (4.53), 270 (3.47). NMR (CDCl_3) δ : 3.55 (s, 3H, NMe), 3.75 (s, 3H, NMe), 7.00—7.70 (m, 3H, aromatische H), 9.15 (d, 1H, aromatische H). MS (70 eV): $m/e=230$ (M^+). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (230.2) Ber.: C, 57.38; H, 4.38; N, 24.34. Gef.: C, 57.17; H, 4.30; N, 24.40.

Das Filtrat wird dann zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule (50 g) mit CHCl_3 und anschließend mit CHCl_3 -MeOH (19:1) chromatographiert. Das CHCl_3 Eluat ergibt beim Einengen i. Vak. farblose Kristalle des **14**. Aus heißem Wasser farblose Nadeln (0.40 g, 8%) vom Schmp. 205—206° (Lit.¹⁵) 207—208° ergeben. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 242, 263; $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ nm: 223, 247. NMR (d_6 -DMSO) 1.40 (t, 3H, OÄt), 3.30 (s, 3H, NMe), 3.50 (s, 3H, NMe), 4.30 (q, 2H), 8.80 (br s, 2H, NH_2). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (227.2) Ber.: C, 47.57; H, 5.77; N, 18.49. Gef.: C, 47.76; H, 5.63; N, 18.69.

Man engt dann das Eluat (CHCl_3 -MeOH, 19:1) i. Vak. ein und der Rückstand wird aus heißem Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln (**13**, 1.50 g, 34%) vom Schmp. 245° (Lit.¹⁴) 239—240°. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 276. NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.10 (s, 3H, NMe), 3.30 (s, 3H, NMe), 7.05 (br s, ~2H, NH_2). MS (70 eV): $m/e=191$ (M^+), 189 (M^+). $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ (189.6) Ber.: C, 38.00; H, 4.25; N, 22.16. Gef.: C, 37.70; H, 4.04; N, 22.30.

Bedankung Herrn Dr. H. Morimoto, Zentrale Forschungs laboratorien der Takeda Chemische Industrie AG, danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit und die kritische Durchsicht des Manuskripts.