

372536

25 OCT 1955



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION
Case CIN 35/1+2/E

372536

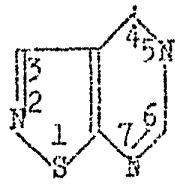
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 6-AMINO-4-OXO-4,5-DIHI-DRO-ISOTIAZOLO [4,5-d]PIRIMIDINAS.

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a la preparación de 6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[3,4-d]pirimidinas con el núcleo de fórmula



especialmente aquellos en los cuales la posición 3 está sustituida por un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, y la

BAD ORIGINAL

372536

15 OCT. 1969



5. posición 5 está sin sustituir o sustituida por un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, un resto heterocíclico de carácter aromático o un resto heterocíclico-alifático, donde la parte heterocíclica tiene carácter aromático, o los tautómeros de los mismos.

10. El grupo amino represente un grupo amino primario, secundario o, especialmente, terciario. En los dos últimos contiene el átomo de nitrógeno, como sustituyentes, restos de hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituidos; si se toman juntos pueden representar dos sustituyentes también un resto hidrocarburo alifático, bivalente, en caso dado sustituido, en el cual los átomos de carbono de la cadena pueden estar interrumpidos por heteroátomos.

15. Los restos hidrocarburo en la posición 3 son, en primer lugar, restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, o cicloalifático-alifáticos, así como aromáticos o aralifáticos estando los restos alifáticos y cicloalifáticos ventajosamente saturados. En los restos hidrocarburo cicloalifáticos y cicloalifático-alifáticos es la parte cíclica preferentemente monocíclica, pero también puede ser bicíclica o policíclica.

20.

25. Un resto hidrocarburo en la posición 5, en caso dado sustituido, es un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido. En los grupos cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos y aralifáticos es el resto anular preferentemente monocíclico, pero también puede ser bicíclico o policíclico.

372536



En un grupo heterocíclico o heterocíclico-alifático en la posición 5 represente la parte heterocíclica preferentemente un grupo mono-, así como bicíclico, aza-, oxa- ó tiazolico de carácter aromático.

5. La expresión "inferior", que a continuación se emplea en relación con la definición de compuestos orgánicos, grupos y radicales, significa que tales compuestos, grupos y radicales contienen preferente hasta y con siete átomos de carbono.

10. Un resto hidrocarburo alifático es, en primer lugar, un resto alquilo, así como un resto alquenilo o alquinilo, especialmente, un resto alquilo inferior recto o ramificado, enlazado en cualquier posición adecuada, así un resto alquenilo inferior o alquinilo inferior. Los sustituyentes de los restos hidrocarburo alifáticos son, por ejemplo, grupos hidroxilo o

15. mercapto libres, esterificados o eterizados, tales como los grupos alcoxi inferior, alqueniloxi inferior o alquilo inferior mercapto, ó átomos de halógeno, o grupos de amino, especialmente grupos de terc.amino, tal como, por ejemplo, los grupos de esta clase mencionados más arriba y más abajo.

20. Un resto hidrocarburo cicloalifático es, en primer lugar, un resto cicloalquilo mono-, así como policíclico con, por ejemplo, hasta 12 inclusive, preferentemente 3 hasta 10 átomos de carbono de anillo. Puede ser también un resto cicloalquenilo mono-, así como policíclico, con, por ejemplo, hasta

25. 12 inclusive, preferentemente 5 hasta 10 átomos de carbono de anillo.

En un grupo hidrocarburo cicloalifático-alifático tiene el resto cicloalifático, por ejemplo, el significado arriba



372536

15 OCT. 1969

indicados y significativos preferentemente un resto cicloalquilo, mono-, así como policíclico, así como un resto cicloalqueno. La parte alifática de un resto cicloalifático-alifático de esos es, por ejemplo, un resto alquileno, preferentemente un resto alquileno inferior, así como un resto alquenileno, por ejemplo, un resto alquenileno inferior. En los restos hidrocarburo cicloalifáticos y cicloalifático-alifáticos de arriba pueden estar los átomos de carbono del anillo y de los cadenas sustituidos, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos, en caso de ser sustituidos, tales como grupos de alquilo inferior o grupos de halógeno-alquilo inferior, o por los grupos hidroxilo o mercapto libres, eterizados o esterificados arriba mencionados, o amino, especialmente grupos de terciario.

5.

10.

15.

20.

25.

Un resto hidrocarburo aromático, incluyendo el resto aromático de un grupo hidrocarburo aralifático, es preferentemente un resto hidrocarburo aromático mono-, así como bicíclico, especialmente un grupo fenilo, así como un grupo naftilo.

Un resto hidrocarburo aralifático es, en primer lugar, un resto arilalquilo, especialmente un resto aril-alquilo inferior, por ejemplo, un resto fenilo, así como naftil-alquilo inferior, así como también un resto arilalquenilo, especialmente un resto aril-alquenilo inferior, por ejemplo, un resto fenilo, así como naftil-alquenilo inferior. El resto hidrocarburo aromático, así como la parte alifática de un resto hidrocarburo aralifático, pueden estar sustituidos, por ejemplo, como los restos cicloalifáticos y cicloalifático-alifáticos arriba mencionados, así como por grupos nitro o alquilenodioxi inferior.



372536

5. Un grupo heterocíclico de carácter aromático, inclusive la parte correspondiente en un resto heterocíclico-alifático es, en primer lugar, un grupo mono-, así como bifenílico, monoxa-, monoxs- ó monotricíclico de carácter aromático, que puede estar sustituido, por ejemplo, como los restos hidrocarburo aromáticos erricos mencionados. En los grupos heterocíclico-alifáticos tiene el resto alifático el mismo significado como en un resto hidrocarburo aralifático.

10. Un resto hidrocarburo alifático bivalente, que junto con el átomo de nitrógeno sustituido por éste forma un grupo terc.amino, es, en primer lugar, un resto alquilenno, así como un resto alquenileno con, por ejemplo, hasta 7 inclusive átomos de carbono de cadena. Estos últimos pueden estar interrumpidos, por ejemplo, por un átomo de oxígeno, azufre o un átomo

15. de nitrógeno, en caso dado sustituido, siendo sustituyentes del átomo de nitrógeno, por ejemplo, átomos de hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos; asimismo pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso

20. dado sustituidos. Los restos hidrocarburo alifáticos, bivalentes, sustituidores en el átomo de nitrógeno de un grupo amino, son heteroátomos que interrumpen los átomos de carbono de la cadena, preferentemente como mínimo por 2, en primer lugar por 2-3 átomos de carbono de cadena del átomo aminonitrógeno.

25.

Los grupos de alquilo interior son, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo ó n-heptilo; los grupos de alqueno inferior



1369

372536

rior son, por ejemplo, los grupos vinilo, alilo o metálico, y los grupos alquínico inferior, por ejemplo, los grupos propérgilo.

5. Los grupos alcóxi inferior son, por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi ó n-butiloxi, y los grupos alquilenoxi inferior son, por ejemplo, los grupos viniloxi o aliloxi.

Los grupos alquilo inferior-mercapto son, por ejemplo, los grupos metilmercapto o etilmercapto.

10. Los átomos de halógeno son, en primer lugar, aquellos un peso atómico inferior a 80, es decir, los átomos de flúor, cloro o bromo, pero también pueden ser átomos de yodo.

15. Un grupo cicloalquilo es, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ó adamantilo, un grupo cicloalquénico es, por ejemplo, un grupo 2- ó 3-ciclopentenilo, ó 2- ó 3-ciclohexenilo.

15. Un grupo cicloalquil-alquilo inferior es, por ejemplo, un resto ciclopropilmetil-, -1,1- ó -1,2-etilo, ciclo-pentilmetil-, -1,1- ó -1,2-etilo ó -1,2- ó -1,3-propilo, ciclohexilmetil-, -1,1- ó -1,2-etilo, ó -1,2- ó 1,3-propilo, ó cicloheptilmetilo, mientras un resto cicloalquénil-alquilo inferior es, por ejemplo, un grupo 1-; 2- ó 3-ciclopentenilmetil-, -1,1- ó -1,2-etilo ó 1-, 2- ó 3-ciclohexenilmetil-, -1,1- ó -1,2-etilo. Un grupo cicloalquil-alquénico inferior es, por ejemplo, un grupo ciclo-pentilvinilo ó -alilo, ó ciclohexilvinilo ó -alilo, y un grupo cicloalquénil-alquénico inferior es, por ejemplo, un grupo 2- ó 3-ciclopentenilvinilo ó -alilo, ó 2- ó 3-ciclohexenilvinilo ó -alilo.
- 20.

15 OCT. 1940

372536

Los grupos heteroalquilo inferior son, en primer lugar, los grupos trifluorometilo.

Un resto naitilo puede representar un grupo 1-naitilo ó un grupo 2-naitilo.

5. Un grupo alquilendioxi inferior es, en primer lugar, un grupo metilendioxi, pero puede ser también un grupo 1,1- ó 1,2-etilendioxi.

Los restos monocíclicos de carácter aromático son los grupos piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, así como los grupos quinolilo o isoquinolilo, por ejemplo, los grupos 2- ó 4-quinolino ó 1-isoquinolino, mientras los restos monocíclicos y monotricíclicos de carácter aromático representan, por ejemplo, grupos furilo, tales como 2-furilo o bien tienilo, tales como 2-tienilo. Los correspondientes restos

15. heterocíclico-ariféticos son, por ejemplo, los grupos piridilalquilo inferior, tales como 2- ó 4-picolilo, quinolilalquilo inferior o isoquinolilalquilo inferior, tal como 4-quinolilmetilo o 1-isoquinolilmetilo, furilalquilo inferior, tal como furfurilo, o tienilalquilo inferior, tal como 2-tienilo.

20. Los grupos amino secundario y terciario son, por ejemplo, los grupos N-alquilo inferior-amino ó N,N-dialquilo inferior-amino, tales como metilamino, dimetilamino, etilamino, N-etil-N-metil-amino, dietilamino, n-propilamino, di-n-propilamino, isopropilamino, diisopropilamino ó di-n-butilamino,

25. los grupos H-hidroxi-alquilo inferior-amino, N-hidroxi-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino ó N,N-di-hidroxi-alquilo inferior amino, donde el grupo hidroxilo está separado del átomo de nitrógeno como mínimo por 2, preferentemente por 2-3 áto-

372536



- mos de carbono, tales como los grupos 2-hidroxi-etilamino, N-2-hidroxi-etil-N-metilamino ó N,N-di-2-hidroxi-etilamino, grupos disiquilo interior-amino-iquilo interior-amino, donde el grupo disiquilo interior-amino esté separado del átomo de nitrógeno como mínimo por 2, preferentemente por 2 - 3 átomos de carbono, por ejemplo, los grupos 2-dimetilamino-etilamino, 2-di-etilamino-etilamino ó 3-dimetilamino-propilamino, alquilamino-iquilo interior-amino, donde el grupo alquilamino tiene 3 - 8, preferentemente 5 - 7 miembros de anillo y esté separado del átomo de nitrógeno como mínimo por 2, preferentemente 2 - 3 átomos de carbono, por ejemplo, los grupos pirrolidino-etilamino ó 2-piperidino-etilamino, grupos oxo- ó tioxoalquilamino-iquilo interior-amino, donde el grupo oxo- ó tioxoalquilamino tiene 6 miembros de anillo, estando los heteroátomos separados entresí como mínimo por 2 átomos de carbono, y separados del átomo de nitrógeno como mínimo por 2, preferentemente 2 - 3 átomos de carbono, por ejemplo, los grupos 2-(4-morfolino)-etilamino ó 2-(4-tiomorfolino)-etilamino, los grupos oxoalquilamino-iquilo interior-amino, donde en el grupo oxoalquilamino, que contiene 6 - 8, preferentemente 6 miembros de anillos, el oxo-nitrógeno esté sustituido, en caso dado, por ejemplo, por un grupo alquilo inferior y éste esté separado del átomo de nitrógeno como mínimo por 2, preferentemente 2 - 3 átomos de carbono, por ejemplo, los grupos 2-(4-metil-piperazino)-etilamino, cicloalquilamino ó N-cicloalquil-N-iquilo interior-amino, tales como los grupos ciclohexilamino ó N-ciclopropil-N-metilamino, fenil-iquilo inferior-amino ó N-fenil-iquilo inferior-N-iquilo inferior-amino, por ejemplo,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

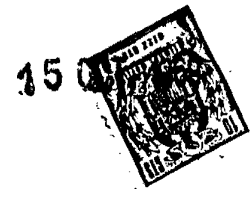
372536



- grupos bencilamino ó N-bencil-N-etilamino, grupos N,N-álquilamino con 3 - 8, preferentemente 5-7 miembros de anillo, tales como grupos pirrolidino, 1,2-dimetilpirrolidino, piperidino, 2-etilpiperidino, 3-etilpiperidino, hexahidroazepino u octahidroazocino, grupos N,N-álquilenamino, preferentemente con 5 - 7 miembros de anillo, tal como el grupo 1,2,5,6-tetrahidro-1-piridilo, N,N-álquilenamino con 6 - 8, preferentemente 6 miembros de anillo, estando el átomo azo-nitrógeno sin sustituir o, preferentemente sustituido, por ejemplo, por un grupo alquilo inferior, en caso dado sustituido, fenilo, fenil-alquilo inferior o piridilo y separado del átomo amino-nitrógeno como mínimo por 2 átomos de carbono, tales como los grupos piperazino, 4-metilpiperazino ó 4-(2-hidroxi-etil)-piperazino, grupos N,N-tialquilenamino, preferentemente con 6 miembros de anillo, en los cuales el átomo tial-oxígeno está separado del átomo amino-nitrógeno como mínimo por 2 átomos de carbono, tal como el grupo 4-tiomorfolino o 2,6-dimetil-4-tiomorfolino y, especialmente, los grupos N,N-oxa-álquilenamino, preferentemente con 6 miembros de anillo, estando el átomo oxa-oxígeno separado del átomo amino-nitrógeno como mínimo por 2 átomos de carbono, tales como los grupos 4-morfolino o 2,6-dimetil-4-morfolino.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas. Además de efectos psicotrópicos muestran, en primer lugar, efectos de amortiguación central, especialmente hipnóticos-secantes, los que se pueden demostrar, por ejemplo, mediante ensayos con animales, empleando ratones, ratas, gatos, conejos y monos como animales de ensayo, y dosis de aproximada-

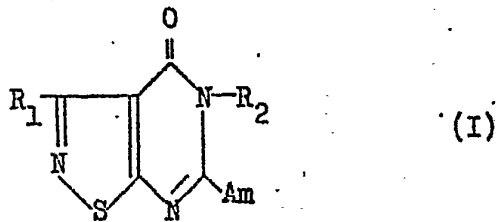
25.



372536

5. mente 0,01 g/kg hasta aproximadamente 0,5 g/kg, en administración oral o intravenosa. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como compuestos de amortiguación central, especialmente de eficacia hipnótico-sedante. Además se pueden emplear también como productos intermedios para la preparación de otros compuestos valiosos, especialmente farmacológicamente activos.

10. Unas propiedades de amortiguación central, especialmente hipnótico-sedantes, especialmente valiosas las muestran los 3-R₁-5-R₂-6-Am-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidinas de fórmula



15. en la que R₁ significa un resto hidrocarburo alifático, especialmente alquilo interior, o un resto hidrocarburo cicloalifático o cicloalifático-alifático, especialmente un resto cicloalquil-alquilo inferior, en el cual el resto cicloalquilo contiene 3 - 7 miembros de anillo, R₂ significa un resto hidrocarburo alifático, en primer lugar un resto alquilo interior, así como un resto hidrocarburo, aromático o aralifático, en caso de ser sustituido en el resto arilo monocíclico, por ejemplo, por grupos alquilo interior, alcoxi interior o trifluorometilo ó átomos de halógeno, y Am significa un grupo terciario, especialmente un grupo N,N-alquilenamino con 5 - 7 miembros de anillo, un grupo azalquilenamino con 6 miembros de

20.

372536

15 OCT. 1954



- anillo, sustituido en el átomo α -nitrogeno, que está separado del grupo amino por 2 átomos de carbono, en cuyo caso por grupos alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior, o, especialmente un grupo α -alquilenamino con 6 miembros de anillo donde el átomo α -oxígeno está separado del grupo amino por 2 átomos de carbono, en primer lugar, un grupo 4-morfolino. Señaladamente mencionadas la 3,5-dimetil-6-(4-morfolino) 4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 3-etil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-3-n-pentil-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 3-n-hexil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 3-ciclopentilmetil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 3-n-butyl-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 3-isopropil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 3-n-heptil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, la 3-sec.butyl-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina y la 3-n-propil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina que, en administración oral o intravenosa, por ejemplo, en ratones, gatos o conejos, en dosis de unos 0,1 g/kg hasta unos 0,5 g/kg muestran excelentes propiedades sedantes e hipnóticas. Así muestran, por ejemplo, ataxia en los ratones en el ensayo de barra rotante; inhiben el reflejo poli- y monosináptico en gatos anestesiados y producen una protección contra las convulsiones provocadas eléctricamente o por metrazol.

372536



- Los nuevos compuestos se obtienen según métodos conocidos. Así se obtienen, por ejemplo, si en una b-X-4-cmo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, en la que X significa un resto transformable en un grupo amino, X se transforma en un grupo amino.
5. Un resto X transformable en un grupo amino es, por ejemplo, un resto intercambiable por un grupo amino, en primer lugar un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, tal como un grupo hidroxil esterificado con un ácido fuerte inorgánico u orgánico, preferentemente un hidrógeno halogenado, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico (es decir, un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo), además, el ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico aromático
10. fuerte, por ejemplo, el ácido benzenosulfónico, 4-bromobenzenosulfónico o 4-toluenosulfónico. El resto X puede significar, sin embargo, también un grupo mercapto libre o esterificado, tal como un grupo alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metilmercapto, o un grupo aril-alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, el grupo bencilmercapto, además, un grupo hidroxil esterificado
15. edecusado, tal como un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, el grupo metoxi o etoxi, o un grupo aril-alcoxi inferior, por ejemplo, el grupo benciloxi, un grupo amónico, tal como un grupo de tri-alquilo inferior-amónico, por ejemplo, el grupo trimetilamónico, un grupo sulfonilo, tal como un grupo alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, el grupo metilsulfonilo o un
20. grupo ciano.

La transformación de los productos de partida de aryl

372536



de en los productos finales deseados se efectua mediante tratamiento con ymonio o un medio cededor de éste o con una amina primaria o secundaria, si se desea, con un exceso de la misma, trabajándose preferentemente a temperatura más elevada.

5.

Los nuevos compuestos se pueden obtener asimismo si un 5-amino-(Z₁)metilnamino-4-Y-isotiazol, donde Y significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción que junto con el grupo Z₁ forma, bajo cierre de anillo, la agrupación anillo de amida, o en un talcozoro del mismo, se cierra el anillo y, si es necesario, en un compuesto obtenido, que en la posición 4 lleve un resto distinto a éste, transformable en un grupo oxo, éste se transforma en el grupo oxo.

10.

15.

Un grupo carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, Y, es preferentemente un grupo carboxilo esterificado, en primer lugar, un grupo carbo-alcoxi inferior, tal como carbometoxi o carboetoxi; también puede ser un grupo ciano. Un grupo carboxilo Y funcionalmente modificado, capaz de reacción, es, además, un grupo carbencilo, en caso dado N-monosustituido, así como un grupo tiocarbencilo.

20.

25.

El grupo Z₁ es, según la clase del grupo carboxilo Y funcionalmente modificado, un grupo nitrogenado o libre de nitrógeno. Este último es, por ejemplo, un grupo hidróxi libre o eterizado, o mercapto, tal como un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, el grupo metoxi, o alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metilmercapto; durante el cierre del anillo forma un grupo de estos, junto con un grupo carbencilo o tiocarbencilo Y, en caso dado N-monosustituido, la deseada agrupación de anillo

372536

15 OCT



5. amida. Un grupo Z_1 nitrogenado es, por ejemplo, un grupo amino en caso de ser monosustituído, que en el cierre de anillo de junto con el grupo carboxilo Y, funcionalmente modificado, capaz de reacción, especialmente un grupo carboxilo esterificado, se como un grupo ciano, la agrupación de anillo amida deseada.

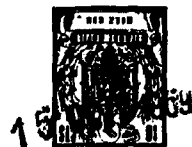
10. El cierre de anillo se efectúa en la forma usual a temperaturas más elevadas, si es necesario, en presencia de un agente de condensación adecuado. En un compuesto obtenible, en el cual la posición 4 contiene un resto transformable en el grupo oxo, éste se puede transformar en el grupo oxo en forma en si conocida, preferentemente en forma hidrolítica, un grupo imino, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico acuoso, diluido, un grupo tiono, por ejemplo, mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en presencia de un agente de oxidación adecuado, tal como agua oxigenada.

15. Los nuevos compuestos se pueden obtener asimismo si se un compuesto 4-amino-(Z_2)metilaminocarbonil-5-amino-isotiazol o un tautómero del mismo, donde Z representa un grupo disociable junto con un átomo de hidrógeno, se cierra el anillo.

20. Un grupo Z_2 es, por ejemplo, un grupo amino, así como un grupo hidroxilo o mercapto libre o, especialmente esterificado, capaz de reacción, tal como un grupo alcoxi inferior o alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, el grupo metoxi- o metilmercapto. Un grupo de estos se disocia junto con hidrógeno, por ejemplo, en forma de amoníaco, agua o de un alcohol o mercaptano.

25. El cierre de anillo se efectúa generalmente a temper-

372536



atura más elevada, si es necesario, en presencia de un agente de condensación adecuado.

5. Las reacciones arriba mencionadas se realizan preferentemente en presencia de disolventes y/o diluyentes, si es necesario en presencia de un catalizador o de un agente de condensación, bajo presión más elevada y/o en la atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno.

10. Dentro del margen indicado se pueden, en los compuestos obtenidos, transformar, introducir o disociar los sustituyentes. Así se puede, en los compuestos con posición 5 sin sustituir, sustituir el correspondiente átomo de hidrógeno por un resto orgánico adecuado, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto libre, o una sal, especialmente una sal metálica o de metal alcalino, por ejemplo la sal potásica o sódica del mismo, con un éster capaz de reacción de un compuesto hidroxil orgánico adecuado, especialmente con un haluro correspondiente, por ejemplo, el cloruro o bromuro, o un compuesto sulfonyloxi correspondiente, por ejemplo, el compuesto p-toluenosulfonyloxi al emplear el compuesto libre preferentemente en presencia de un agente de condensación básico adecuado.

20. Según las condiciones de reacción se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus sales, especialmente en forma de sus sales de edición de ácido; las sales estén asimismo comprendidas por la presente invención.

25. Las sales obtenidas se pueden transformar, en forma en sí conocida, en otras sales o en los correspondientes compuestos libres, por ejemplo, mediante tratamiento con bases, tales como hidróxidos alcalinos, o intercambiadores de iones adecuados.

372536



- dos. Las sales de edición de ácido, que también sirven como productos intermedios, por ejemplo, para la purificación de los compuestos libres (por ejemplo, mediante transformación un compuesto libre en una sal, aislamiento de la sal y liberación del compuesto libre de la sal), o para fines de identificación (por ejemplo, los picretos) son, en primer lugar, las sales de edición de ácido no tóxicas, de aplicación farmacéutica tales como aquellas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico o el ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos, por ejemplo, el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antroílicico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobenzenosulfónico, toluenosulfónico, naitelinsulfónico, salicilico o N-ciclohexilsulfamínico. Las sales con ácidos, tales como los de arriba, se preparan en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto libre con un ácido o con un intercambiador de iones adecuado.

25. Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación, bajo compuestos libres y sales, según sentido y finalidad, en caso dado también



372536

los sales correspondientes o bien los compuestos libres.

La invención comprende asimismo aquellas formas de variación del presente procedimiento según las cuales un producto intermedio, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento, es empleado como producto de partida y se realizan las restantes etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según las cuales los componentes de reacción se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus derivados, por ejemplo de sus sales. La invención comprende asimismo los nuevos productos intermedios que se obtienen según el presente procedimiento.

5.

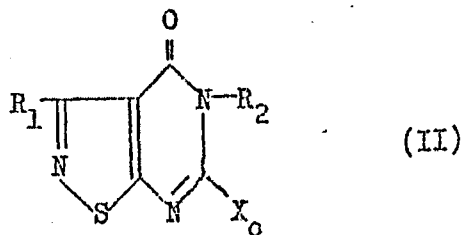
10.

Preferentemente se emplean en el procedimiento de arriba aquellos productos de partida que conducen a los productos descritos como preferentes.

15.

La presente invención comprende asimismo los nuevos productos de partida, así como su obtención. Se refiere esto, en primer lugar, a los compuestos 6-X₀-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, especialmente a los compuestos de fórmula

20.



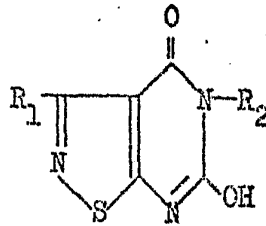
en la que X₀ significa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, así como de bromo y R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, que se obtienen mediante reacción de

372536



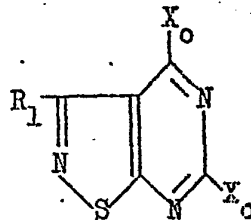
1902

los compuestos 6-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro, o de los tautó-
mos correspondientes, especialmente de fórmula



(III)

5. o los tautómeros del mismo, con agentes halogenizadores que
capaces de transformar un grupo hidroxilo en un átomo de haló-
genos tales como los haluros u oxihaluros del fósforo, por ejemplo
el pentacloruro de fósforo o el oxiclorigenado de fósforo, puede
se en un compuesto de 4,6-dihalógeno-isotiazolo/5,4-d/pirimidina,
sin sustituir en la posición 5, que se obtiene en caso
como producto intermedio, tal como un compuesto de fórmula



(IV)

10. hidrolizar selectivamente el átomo de halógeno en la posición
4 el grupo hidroxilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un
base adecuada, tal como hidróxido de metal alcalino acuoso,
como hidróxido sódico. Empleando otros agentes esterificadores
se puede transformar el grupo hidroxilo en la posición 6 en otro
grupo hidroxilo esterificado, a través de reacción, por ejemplo en
un grupo hidroxilo esterificado por un ácido sulfónico orgánico
fuerte.
- 15.



372536

- Los productos de partida de arriba, en los cuales X significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, por ejemplo un átomo de halógeno, se pueden transformar mediante tratamiento con medios adecuados, tales como, por ejemplo, compuestos de metal alcalino de alcoholes o mercaptanos, terc. aminas, sales de metal alcalino del ácido sulfínico o cianuros de metal alcalino, en forma en si conocida, en otros productos de partida en los cuales X significa un grupo diferente a un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, un grupo hidroxí o mercapto eterizado, un grupo amonio, un grupo sulfonilo o bien un grupo ciano; los productos mercapto de partida se pueden obtener también de los compuestos dióxido arriba mencionados, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de sulfurización, tal como pentasulfuro de fósforo; si se desea se puede eterizar el compuesto mercapto o una sal de metal alcalino del mismo mediante tratamiento, por ejemplo, con un éster capaz de reacción de un alcohol, los compuestos libres ventajosamente en presencia de bases, tales como hidróxidos de metal alcalino. Mediante oxidación de un compuesto mercapto con un agente de oxidación adecuado, tal como peróxido de hidrógeno, un perácido ácido crómico o permanganato potásico, se puede formar además el correspondiente compuesto sulfonilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los productos de partida 5-amino-(Z₁)metilcnamino-4-Y-isotiazol, donde Y significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, especialmente esterificado, y donde Z₁ significa un grupo amino, en caso dado sustituido, que también se pueden formar in situ sin necesidad de ser aislados, se obtienen, por ejemplo, si un 4-Y-5-amino-isotiazol

25.



372536

15 OCT. 1963

- donde el grupo amino esté sin sustituir, se hace reaccionar con una isotioúrea, donde el átomo de azufre puede, en caso de ser sustituido, o un tautómero del mismo o una sal de mismo. En el reactivo isotioúrea represente un grupo mercapto sustituido preferentemente un grupo mercapto eterizado, tal como un grupo alquilo inferior-mercapto, especialmente un grupo metilmercapto. Las sales del reactivo isotioúrea que, en caso de que el grupo mercapto esté sin sustituir, también se puede emplear en forma de la tioúrea correspondiente, son especialmente aquellas con ácido mineral, en primer lugar con hidrócido halogenado o ácido sulfúrico.
- 5.
- 10.

- Los productos de partida 4-amino-(Z₂)-metilaminocarbonil-5-amino-isotiazol, en los cuales Z₂ significa, por ejemplo, un grupo amino, se pueden obtener mediante tratamiento de un 5-amino-4-isotiazolcarboxilato con una guanidina, preferentemente en presencia de un agente de condensación, tal como un alcenosto inferior de metal alcalino, pudiéndose cerrar en el producto de partida, sin necesidad de aislamiento, el anillo directamente el producto final.
- 15.

- Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que son adecuados para administración enteral, por ejemplo, oral, o parenteral y que contienen los productos activos en forma libre o en forma de sus sales junto con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico. Los excipientes son especialmente aquellas sustancias que son inertes para los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, azúcar, tal como glucosa, fructosa, lactosa o sacarosa, féculas, tal.
- 20.
- 25.

- 21 -
372536



- como la fécula del trigo, arroz, maíz o marenta, alcohol esterilizado, ácido estearínico y sus sales, tales como el estearato de magnesio o el estearato de calcio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propileoglicol, polietilenglicoles u otros excipientes vehículo utilizables en la medicina. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios, o en forma líquida, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden estar esterilizados y/o contener edyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, nomenclación o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos, que también pueden contener otras sustancias de aplicación terapéutica, se preparan según métodos conocidos.
- 5.
- 10.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos utilizables en la medicina veterinaria, así como en forma de piensos o de editivos a los piensos, empleándose los materiales de carga y diluyentes, o bien piensos, usables.
- 15.

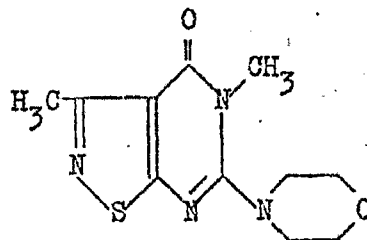
- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Siempre que no se indique otra cosa se emplea la cantidad de producto de partida que se obtiene según la preparación del producto de partida.
- 20.

372536

5 OCT. 1959

Ejemplo 1

- Una mezcla de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (preparada como más abajo descrito), 3 g de trietilamina y 2,5 g de morfolino en 30 cc de tolueno, se calienta durante unos 3 horas bajo reflujo y después se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro. El eluido con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 3,5-dimetil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



del p.f. 129-130°.

15. El producto de partida se puede obtener como sigue:
Una mezcla de 4,5 g de 3,5-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 25 cc de oxiclórico de fósforo y 2,5 cc de N,N-dimetilanilina se hierve en un baño de aceite durante 5 horas bajo reflujo. El exceso de oxiclórico de fósforo se evapora bajo presión reducida; el residuo se disuelve en 10 cc de tolueno y el disolvente se evapora nuevamente bajo presión más reducida. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo; la 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-

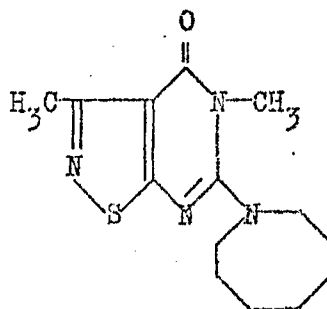
- 23 -
372536



isotiazolo/5,4-d/pirimidina se extrae con cloruro metálico; la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

Ejemplo 2

9. Una mezcla de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, obtenida según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, en 50 cc de tolueno, conteniendo 3 g de trietilamina y 3 g de octahidrozocina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora; el residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro. El eluado con cloroforno se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 3,5-dimetil-6-octahidrozocinil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina de fórmula
- 10.
- 15.



del p.f. 95 - 97°.

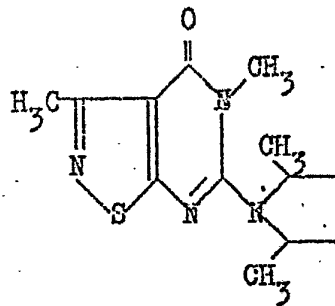
Ejemplo 3

Una mezcla de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-

372536



- isotiazolo/5,4-d/pirimidina, obtenida según el procedimiento indicado en el ejemplo 1, en 30 cc de tolueno, conteniendo 3 g de trietilemina y 3 g de 2,5-dimetil-pirrolidina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora; el residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro. El eluato con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en hexano; se obtiene la 3,5-dimetil-6-(2,5-dimetil-pirrolidino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina de fórmula
- 5.
- 10.



- 15.
- del p.f. 103 - 110°.

Ejemplo 4

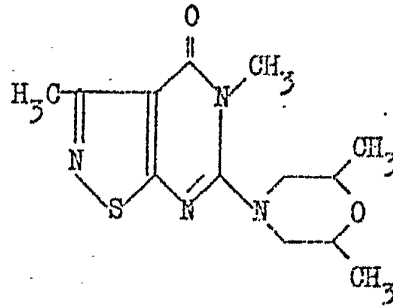
- Una mezcla de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, obtenida según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, en 30 cc de tolueno, conteniendo 3 g de trietilemina y 3,1 g de 2,6-dimetil-morfolino, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora; el residuo se cromato-
- 20.
- 25.

372536



graffia en 50 g de óxido de aluminio neutro. El eluado con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de éter y hexano; se obtiene la 3,5-dimetil-6-(2,6-dimetil-4-

5. fórmula

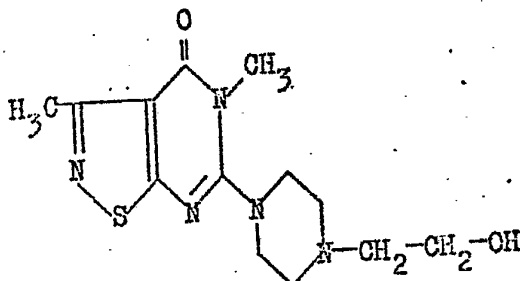


del p.f. 144 - 146°.

Ejemplo 5

- Una mezcla de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, obtenida según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, en 30 cc de tolueno, conteniendo 3 g de trietilamina y 3,2 g de 1-(2-hidroxiethyl)-piperazina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae varias veces con acetato de etilo.
15. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se tritura en una mezcla de etanol y éter; el material sólido obtenido se recristaliza en una mezcla de éter y acetato de etilo y se obtiene así la 3,5-dimetil-6-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazino]-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula
- 20.

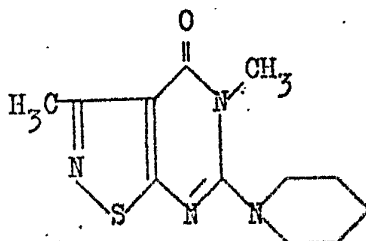
372536



del p.f. 143 - 145^o.

Ejemplo 6

- Una mezcla de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, obtenida según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, en 30 cc de tolueno, conteniendo 3 g de trietilamina y 2,5 g de piperidina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae varias veces con éter. Los extractos etéricos reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro; el eluido con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en hexano. Se obtiene la 3,5-dimetil-6-piperidino-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula





372536450

p. f. 133 - 135°. La base libre se transforma mediante adición de una solución etérea de ácido clorhídrico en su hidrocioruro y el hidrocioruro se recristaliza en etanol/éter. Su punto de fusión de 183 - 185°.

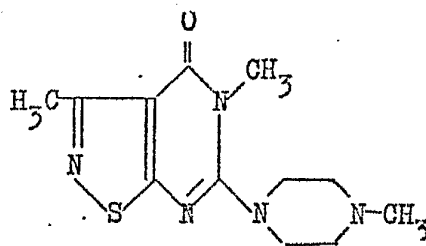
5.

Ejemplo 7

10.

15.

Una mezcla de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo[5,4-d]pirimidina, obtenida según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, en 30 cc de tolueno, conteniendo 3 g de trietilamina y 3 g de 1-metil-piperazina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con éster acético. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro y el eluido con una mezcla 1:1 de cloroformo y acetato de etilo se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene la 3,5-dimetil-6-(4-metil-1-piperazino)-4-oxo-4,5-dihidroisotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



del p.f. 141 - 142°.

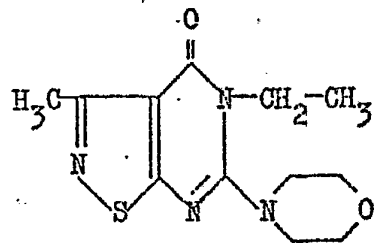


372536

150

Ejemplo 3

5. Una mezcla de 5-etil-6-cloro-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenida según el procedimiento indicado más abajo), 2 g de trietilamina y 2 g de morfolina en 30 cc de tolueno se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro. El eluado con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 5-etil-3-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



p.f. 125 - 127°.

15. El producto de partida arriba empleado se puede obtener de la manera siguiente:

20. Una mezcla de 9,5 g de 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-metil-isotiazol y 50 cc de una solución etanólica al 40 % de etilamina se calienta durante 2 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se tritura con hexano, se separa por filtración y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene el 5-N-(N-etil-carbamoil)-amino-4-carboetoxi-3-metil-isotiazol, p.f. 173 - 175°.

372536¹⁵ 00



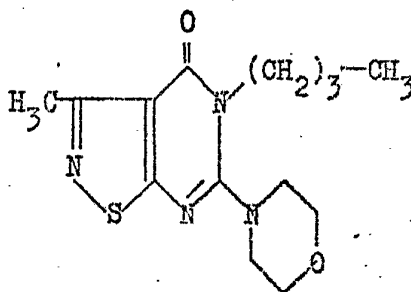
- Una solución de 1 g de sodio en 35 cc de etanol se mezcla con 3 g de 5-N-(N-etil-carbamoil)-oaino-4-carboxotioxi-3-metil-isotiazol y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora entonces bajo presión más reducida, el residuo se disuelve en agua y la solución se acidifica. El material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene la 5-etil-4,6-dioxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, p.f. 182 - 184°.
- 5.
10. Una mezcla de 4 g de 5-etil-4,6-dioxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, 25 cc de oxocloruro de fósforo y 2,5 cc de N,N-dimetilanilina se calienta durante 5 horas bajo reflujo en un baño de aceite. El exceso en oxocloruro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo; la 5-etil-6-cloro-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina obtenida se extrae con cloruro metilénico y la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.
- 15.
20. Ejemplo 9
- Una mezcla de 5-n-butil-6-cloro-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina (obtenida como descrito más abajo) en 40 cc de tolueno, conteniendo 2,2 g de trietilemina y 2,1 g de morfolina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta
- 29.

372536

15 OCT. 1969



sequedad y el residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro. El eluato con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 5-n-butil-3-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



p.f. 98 - 100°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

10. Una solución de 9 g de 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-metil-isotiazol en 25 cc de etanol se calienta con 3,3 g de n-butilamina durante 2 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión más reducida hasta sequedad. El residuo se tritura con hexano, se separa por filtración y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así el 5-N-(N-n-butil-carbamoil)-amino-4-carboetoxi-3-metil-isotiazol, p.f. 152-174°.

15. Una solución de 1 g de sodio en 35 cc de etanol se trata con 7 g de 5-N-(N-n-butil-carbamoil)-amino-4-carboetoxi-3-metil-isotiazol y la mezcla se calienta durante 3 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora entonces bajo presión más reducida, el residuo se disuelve en agua y la solución se acidifica. El material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se cristaliza en etanol acuoso; se obtiene la 5-n-

372536

15 OCT.



butil-4,6-dioxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 128 - 130°.

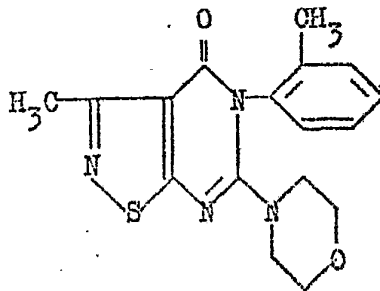
5. Una mezcla de 4 g de 5-n-butil-4,6-dioxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 27 cc de oxidloruro de fósforo y 2,5 cc de N,N-dimetil-anilina se calienta en un baño de aceite durante 5 horas bajo reflujo. El exceso en oxidloruro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo;
10. la 5-n-butil-6-cloro-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina se extrae con cloruro metilénico; la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

Ejemplo 10

15. Una mezcla de 6-cloro-3-metil-5-(2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenido como descrito más abajo) se calienta con 15 cc de morfolina durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio neutro. El eluado con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en etanol; se obtiene así la
20. 3-metil-7-(2-metil-fenil)-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula

372536

45 CC



p. f. 190 - 192°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

5. Una mezcla de 18 g de 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-metil-isotiazol y 6 g de o-toluidina se calienta a 150° durante 4 horas. Después de enfriar se tritura el material sólido con ácido acético acuoso diluido y después se filtra. El producto se recristaliza en ácido acético acuoso; se obtiene el 4-carboetoxi-3-metil-5-N-(N-(2-metil-fenil)-carbamoil)-amino-isotiazol, p.f. 180 - 182°.

10. Una mezcla de 16 g de 4-carboetoxi-3-metil-5-N-(N-(2-metil-fenil)-carbamoil)-amino-isotiazol y 160 cc de hidróxido sódico acuoso 4-N se calienta hasta que el material sólido se haya disuelto. Se hierve durante otros 5 minutos, entonces se enfría y se acidifica. El material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se cristaliza en etanol; se obtiene la 4,6-dioxo-3-metil-5-(2-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 263 - 265°.

15. Una mezcla de 4,5 g de 4,6-dioxo-3-metil-5-(2-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 25 cc de oxígeno de fósforo y 4 cc de N,N-dimetilanilina se co-

20.

372536

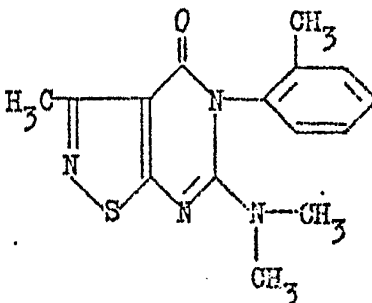


15 OCT. 1968

5. liente en un baño de aceite durante 3 horas bajo reflujo. El exceso en oxocloruro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo y la 6-cloro-3-metil-5-(2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina se extrae con cloruro metálico; la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

10. Ejemplo 11

Una mezcla de 6-cloro-3-metil-5-(2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenida según el procedimiento descrito en el ejemplo 10) y 20 cc de una solución etanólica al 33 % de dimetilamina se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio neutro; el eluido con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en etanol. Se obtiene así la 6-dimetilamino-3-metil-5-(2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



15 OCT. 1969

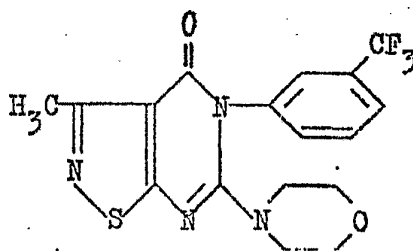
p.f. 216 - 217°.

372536



Ejemplo 12

- Una mezcla de 6-cloro-3-metil-4-oxo-5-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenida como descrito más abajo) y 30 cc de tolueno, conteniendo 1,2 g de trietilamina y 1,2 g de morfolina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio neutro. El eluido con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 3-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-5-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



p.f. 194-196°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

- Una mezcla de 4,5 g de 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-metil-isotiazol y 2,4 g de 3-trifluorometil-anilina se calienta a 150° durante 4 horas, después se enfría y se tritura con ácido acético acuoso diluido. El material sólido



372536

15 OCT.

se separa por filtración y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así el 4-carboetoxi-3-metil-5-N-(3-trifluorometil-fenil)-carbamoyl-7-amino-isotiazol, p.f. 207 - 210°.

- 5. Una solución de 1 g de sodio en 40 cc de etanol se trata con 10 g de 4-carboetoxi-3-metil-5-N-(3-trifluorometil-fenil)-carbamoyl-7-amino-isotiazol y la mezcla se hierve durante 3 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora entonces bajo presión más reducida, el residuo se disuelve en agua y la mezcla se acidifica y se filtra. El residuo se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 4,6-dioxo-3-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/7pirimidina, p.f. 141-146°.

- 15. Una mezcla de 2,5 g de 4,6-dioxo-3-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/7pirimidina, 10 cc de oxiclорuro de fósforo y 1,5 cc de N,N-dimetilani-lina se calienta en un baño de aceite durante 5 horas bajo re-flujo. El exceso en oxiclорuro de fósforo se evapora bajo pre-sión más reducida, el residuo se le agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo y la 6-cloro-3-metil-4-oxo-5-(3-tri-fluorometil-fenil)-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/7pirimidina se extrae con cloruro metilénico; la solución se seca sobre sul-fato sódico anhidro y se evapora.

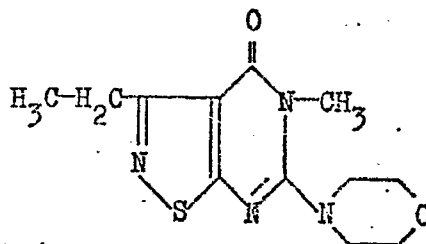
Ejemplo 13

- 25. Una mezcla de 3-etil-6-cloro-5-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-isotiazolo/5,4-d/7pirimidina (obtenido como descrito más abajo), 3 g de trietilamina y 2,5 g de morfolina en 30 cc de

372536



5. tolueno se caliente durante 3 horas bajo sellado y después se evapore hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapore hasta sequedad y el residuo se cromatografía en óxido de aluminio neutro (50 g). El residuo con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 3-etil-2-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de 16mg.



10. p.f. 120 - 121°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

15. Una mezcla de 26 g de tiocianato potásico y 75 cc de acetonitrilo seco se trata a 10-15°, bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, gota a gota, con 43 g de cloroformato de fenilo. Después de otros 5 minutos se gotea una solución de 36 g de 2-amino-1-butencarboxilato de etilo en 50 cc de acetonitrilo; la temperatura interior se mantiene en 10 - 15°. Después de la adición se agita la mezcla durante otros 15 minutos a 15° y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 750 cc de agua y se agita durante una hora. El producto se extrae con éter, la solución etérea se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se cristaliza en
- 20.

372536

1500



una mezcla de benceno y hexano; se obtiene así la N-(3-amino-2-carboetoxi-2-pentenoil)-N-carbofenil-oxiamina, p.f. 116°.

- Una suspensión de 40 g de N-(3-amino-2-carboetoxi-2-pentenoil)-N-carbofenil-oxiamina en 80 cc de acetato de etilo se enfría a 10° y bajo agitación se mezcla, gota a gota, con una solución de 15 cc de bromo en 60 cc de acetato de etilo. La adición del bromo se interrumpe cuando solamente se puede demostrar un pequeño exceso de bromo con papel de yoduro potásico- fécula. Después se le agrega a la solución un exceso en éter, el precipitado se separa por filtración y se disuelve en etanol y la solución se diluye con agua de hielo. El precipitado se separa por filtración y se cristaliza en benceno; se obtiene así el 3-etil-4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-isotiazol, p.f. 81 - 85°.
- 5.
- 10.

- Una solución de 10 g de 3-etil-4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-isotiazol en 50 cc de etanol y 50 cc de una solución etanólica al 33 % de metilamina se calienta durante 3 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora bajo presión más reducida, el residuo se tritura con agua de hielo, se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso. Se obtiene así el 3-etil-4-carboetoxi-5-N-(N-metilcarbamoil)-amino-isotiazol, p.f. 181-183°.
- 15.
- 20.

- Una mezcla de 9 g de 3-etil-4-carboetoxi-5-N-(N-metilcarbamoil)-amino-isotiazol y 90 cc de hidróxido sódico acuoso 4-N se calienta hasta que el material sólido se haya disuelto; se hierve durante otros 5 minutos, se enfría y se acidifica. El material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se recrystaliza en etanol acuoso; se obtiene así
- 25.

372536



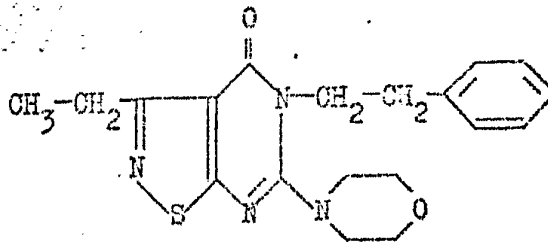
le 3-etil-4,6-dioxo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 216 - 218⁰.

5. Una mezcla de 4,5 g de 3-etil-4,6-dioxo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 25 cc de oxocloruro de fósforo y 2,7 cc de N,N-dimetilaminas se calienta en un baño de aceite durante 5 horas bajo reflujo. El exceso en oxocloruro de fósforo se evapora bajo presión reducida. Al residuo se le agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo y
10. le 3-etil-6-cloro-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina se extrae con cloruro metilénico; la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

Ejemplo 14

15. Una mezcla de 3-etil-6-cloro-5-(2-feniletil)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenida como descrito más abajo) y 40 cc de tolueno, conteniendo 2 g de trietilamina y 1,5 g de morfolina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se trata con agua y se extrae con acetato de
20. etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio neutro. El eluido con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 3-etil-5-(2-feniletil)-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de
25. fórmula

372536 15 DEC



p.f. 114 - 115°.

El producto de portase arriba esplesado se puede obtener como sigue:

5. Una solución de 4,8 g de 3-etil-4-carboetoxi-7-N-carbofeniloxi-amino-isotiazol (obtenido como indicado en el ejemplo 13) en 25 cc de etanol se mezcla con 2 g de 2-feniletilemina y se calienta durante una hora bajo reflujo. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano. Se obtiene así el 3-etil-4-carboetoxi-5-N-(2-feniletil)-carbamoyl-7-amino-isotiazol, p.f. 159-161°.
- 10.

15. Una solución de 0,5 g de sodio en 35 cc de metanol se mezcla con 4,5 g de 3-etil-4-carboetoxi-5-N-(2-feniletil)-carbamoyl-7-amino-isotiazol y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora entonces bajo presión más reducida, el residuo se trata con agua y el material insoluble se separa por filtración. El filtrado se acidifica y el material sólido se separa por filtración, se lava y se cristaliza en etanol seco; se obtiene así la 3-etil-4,6-dioxo-5-(2-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p. f. 185 - 188°.
- 20.

Una mezcla de 4 g de 3-etil-4,6-dioxo-5-(2-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 15 cc de oxocloruro de fósforo y 2 cc de dietilsulfina se calienta duran-

372536

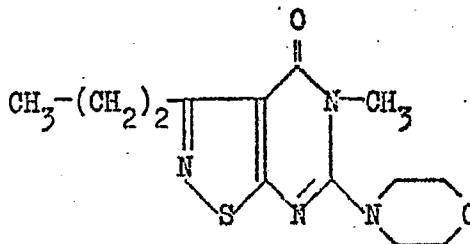


1508

5. te 5 horas bajo reflujo. El exceso en oxidocloruro de litico se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo y la 3-etil-6-oxo-5-(2-feniletíl)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina se extrae con cloruro metilénico, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

Ejemplo 15

10. Una mezcla de 6-cloro-5-metil-3-n-propil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina (obtenida como descrito más abajo), 50 cc de tolueno, conteniendo 5 cc de trietilamina y 4,5 cc de morfina, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión más reducida hasta sequedad.
15. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora; el residuo se cromatografía en 50 g de óxido de aluminio neutro. El eluado con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en hexano; se obtiene así la 5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-3-n-propil-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina de fórmula
- 20.



p.f. 103 - 105°,



372536^{15 OCT.}

El producto de partida arriba mencionado se puede obtener como sigue:

5. Una mezcla de 13,8 g de tiocianato potásico y 60 cc de acetonitrilo seco se mezcla a 10 - 15°, bajo agitación y en el plazo de 15 minutos, gota a gota, con 2,6 g de cloroformato de fenilo. Después de otros 5 minutos se agrega gota a gota una solución de 20,9 g de 2-amino-1-pentencarboxilato de etilo en 40 cc de acetonitrilo; la temperatura interior se mantiene a 10 - 15°. Después de la adición se agita la mezcla durante otros 15 minutos a 15° y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 500 cc de agua y se agita durante una hora. El producto se extrae con éter, la solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se tritura en una mezcla de éter y hexano y se filtra; se obtiene así la N-(3-amino-2-carboetoxi-2-hexentioil)-N-carbofeniloxi-amino que, después de cristalizar en una mezcla de benceno y hexano, funde a 113-115°.
- 10.
- 15.

20. Una suspensión de 35 g de N-(3-amino-2-carboetoxi-2-hexentioil)-N-carbofeniloxi-amino en 80 cc de acetato de etilo se enfría a 10° y, bajo agitación, se mezcla gota a gota con una solución de 12 cc de bromo en 25 cc de acetato de etilo. La adición del bromo se interrumpe cuando un pequeño exceso de bromo se demuestre en el papel de yoduro potásico-íctico. Después se le agrega a la solución un exceso de éter; se obtiene un producto oleaginoso que se disuelve en 25 cc de etanol. La solución se diluye con 250 cc de agua de hielo. El material orgánico se extrae con éter, el extracto etéreo se lava con
- 25.

372536¹⁵ OCT



agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo oleaginoso representa el 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-n-propil-isotiazol y se emplea en la siguiente etapa sin ulterior limpieza.

5. Una solución de 20 g del 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-n-propil-isotiazol oleaginoso en 50 cc de etanol se trata con 35 cc de una solución etanólica al 33 % de metil-amino. La solución se calienta durante 3 horas bajo reflujo, después se evapora bajo presión más reducida. El residuo se tritura con agua, se separa por filtración y se recristaliza en etanol; se obtiene así el 4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-3-n-propil-isotiazol, p.t. 171 - 173°.
10. Una muestra del 4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-3-n-propil-isotiazol de arrins y 140 cc de hidróxido sódico acuoso 4-N se calienta hasta que el material sólido se haya disuelto; se hierve durante otros 5 minutos, se enfría y entonces se acidifica. El material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 4,6-dioxo-5-metil-3-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina, p.f. 141 - 143°.

15. Una mezcla de 8 g de 4,6-dioxo-5-metil-3-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina, 40 cc de oxiclорuro de fósforo y 4 cc de N,N-dimetilanilina se calienta durante 5 horas bajo reflujo. El exceso en oxiclорuro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 15 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 100 cc de agua de hielo; la 6-cloro-5-metil-3-n-propil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina
- 20.

- 25.

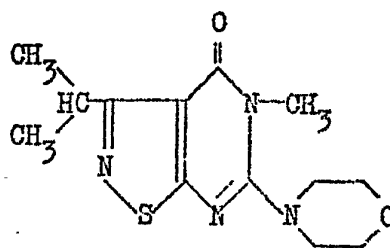
372536 15



se extrae con cloruro metilénico, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

Recapito 15

5. Una mezcla de 6-cloro-3-isopropil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenida como descrito más abajo) y 15 cc de tolueno, conteniendo 1,6 g de trisilberina y 1,5 g de morfolino se calienta durante 3 horas bajo refluxo. El disolvente se evapora bajo presión más reducida, el residuo frío se agrega agua de hielo y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio neutro. El eluido con cloroformo se evapora y el residuo se cristaliza en una mezcla de éter y hexano; se obtiene así la 3-isopropil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula
- 15.



p.f. 133 - 135°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

20. Una mezcla de 6,9 g de tiocianato de potasio y 20 cc de acetonitrilo seco se trata a 10-15° y bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, gota a gota, con 11,5 g de clorocianato

372536,5007



5. de hielo. Después de otros 5 minutos se agrega, gota a gota, una solución de 10,5 g de α -amino- β -metil-1-butencarboxilato de etilo en 15 cc de acetonitrilo; la temperatura interior se mantiene a 10-15°. Después de la edición se agita la mezcla durante otros 15 minutos a 15° y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 500 cc de agua y se agita durante una hora. El material orgánico se extrae con éter y la solución etérica se seca y se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de benceno y hexano; se obtiene así
10. la N-(β -amino- α -carboetoxi-4-metil-2-pententiol)-N-carbofeniloxi-amino, p.f. 105 - 107°.

15. Una mezcla de 13 g de N-(β -amino- α -carboetoxi-4-metil-2-pententiol)-N-carbofeniloxi-amino y 25 cc de acetato de etilo se agita y se enfría a 10°. Se agrega una solución de 4,5 cc de bromo en 10 cc de acetato de etilo, gota a gota, hasta que solo se pueda demostrar un pequeño exceso de bromo. Después se agrega un exceso de éter a la solución; la sal hidrobromuro oleaginoso se aisla después decantar el disolvente. El residuo se disuelve en etanol. La solución se diluye con agua de hielo y la base se extrae con éter. El extracto etérico se
20. lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino- β -isopropil-isotiazol oleaginoso se emplea en la etapa siguiente sin ulterior limpieza.

25. Una solución del 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino- β -isopropil-isotiazol de arriba en 12 cc de etanol se trata con 9 cc de una solución etanólica al 33 % de metilamina; la mezcla se calienta durante 3 horas bajo reflujo. El disol-

372536

15 OCT.



5. vente se evapora entonces bajo presión más reducida, el residuo se tritura con agua de hielo, se separa por filtración y se cristaliza en etanol acuoso; se obtiene así el 4-carboetoxi-3-isopropil-5-N-(N-metilcarbamoil)-amino-isotiazol, p.f. 208 - 210°.

10. Una mezcla de 4 g de 4-carboetoxi-3-isopropil-5-N-(N-metilcarbamoil)-amino-isotiazol y 40 cc de hidróxido sódico acuoso 4-N se calienta hasta la disolución; se calienta durante otros 5 minutos, se enfría y se solidifica. El material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 4,6-dioxo-3-isopropil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, P. f. 188 - 191°.

15. Una mezcla de 2,5 g de 4,6-dioxo-3-isopropil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, 12,5 cc de oxiclорuro de fósforo y 1,25 cc de N,N-dimetilanilina se calienta durante 5 horas en un baño de aceite, bajo reflujo. El exceso en oxiclорuro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 5 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 25 cc de agua de hielo; la 6-cloro-3-isopropil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina se extrae con cloruro metilénico, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

25. Ejemplo 17

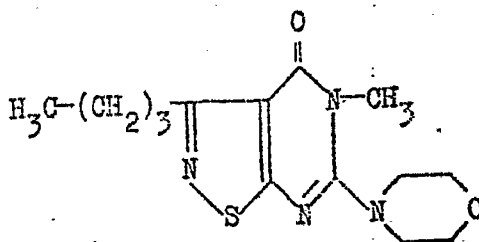
La 3-n-butil-6-cloro-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina (obtenida como descrito más abajo)

372536

15 OCT. 1969



- se disuelve en 150 cc de tolueno y se mezcla con 10 cc de tri-etilamina y 8 cc de morfolina. La mezcla se calienta durante 3 horas bajo reflujo; el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo frío se agrega agua de hielo. El material orgánico se extrae con acetato de etilo; la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 100 g de óxido de aluminio neutro, el eluido con benceno se evapora y el residuo se cristaliza en hexano; se obtiene así la 3-n-butil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula
- 5.
- 10.



p.f. 84 - 86°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

- Una mezcla de 34 g de tiocianato potásico y 85 cc de acetonitrilo seco se trata a 10-15°, bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, gota a gota, con 60 g de cloruro de fenilo. Después de otros 7 minutos se agrega goteando una solución de 52 g de α -amino-1-hexencarboxilato de etilo en 60 cc de acetonitrilo; la temperatura interior se mantiene a 10 - 15°.
- 15.
- 20.
- Después de la adición se agita la mezcla durante otros 15 minutos a 15° y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 1000 cc de agua y se agita durante

372536



una hora; el material sólido se separa por filtración, se tritura con una mezcla de éter y hexano y después se separa por filtración. Se obtiene así la N-(3-amino-2-carboetoxi-2-heptentioil)-N-carbofeniloxi-amina, p.f. 115 - 116^o.

5. Una suspensión de 48 g de N-(3-amino-2-carboetoxi-2-heptentioil)-N-carbofeniloxi-amina en 90 cc de acetato de etilo se enfría a 10^o y bajo agitación se mezcla gota a gota con una solución de 20 cc de bromo en 40 cc de acetato de etilo. Se interrumpe la adición del bromo cuando se demuestre un pequeño exceso de bromo con papel de yoduro potásico-fécula. Después se agregan 400 cc de éter a la solución, la sal hidrobromuro se separa por filtración, se disuelve en 50 cc de etanol y se diluye con 500 cc de agua de hielo. El precipitado se separa por filtración y se cristaliza en hexano; se obtiene así el 3-n-butil-4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-isotiazol, p.f. 64 - 65^o.
10. Una solución de 34 g de 3-n-butil-4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-isotiazol se mezcla con 100 cc de una solución etanólica al 33 % de metilamina. La mezcla se calienta durante 3 horas bajo reflujo, después se evapora bajo presión más reducida y se diluye con 300 cc de agua de hielo. El material sólido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso. Se obtiene así el 3-n-butil-4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol, p.f. 171-175^o.
15. Una mezcla de 27 g de 3-n-butil-4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol y 250 cc de hidróxido potásico acuoso 4-N se calienta hasta la disolución; se calienta durante otros 5 minutos, se enfría y se acidifica. El material sólido

20. Una mezcla de 27 g de 3-n-butil-4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol y 250 cc de hidróxido potásico acuoso 4-N se calienta hasta la disolución; se calienta durante otros 5 minutos, se enfría y se acidifica. El material sólido
25. Una mezcla de 27 g de 3-n-butil-4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol y 250 cc de hidróxido potásico acuoso 4-N se calienta hasta la disolución; se calienta durante otros 5 minutos, se enfría y se acidifica. El material sólido

POOR
QUALITY

372536



15 OCT. 1963

do se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 3-n-butil-4,6-dioxo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 156 - 158°.

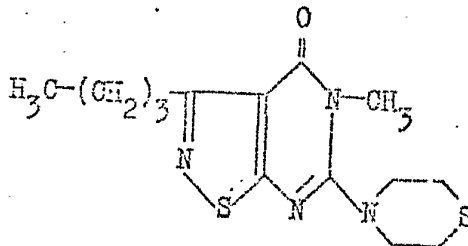
5. Una mezcla de 18,5 g de 3-n-butil-4,6-dioxo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 80 cc de oxícloruro de fósforo y 8 cc de N,N-dimetilanilina se calienta en un baño de aceite durante 5 horas bajo reflujo. El exceso de oxícloruro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 25 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con 200 cc de agua de hielo; la 3-n-butil-6-cloro-7-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina se extrae con cloruro metilénico y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.
- 10.
- 15.

Ejemplo 18

- Una mezcla de 4,9 g de 3-n-butil-6-cloro-7-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 2,5 cc de trietilamina y 2 g de tiamoxiolina en 50 cc de tolueno se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión más reducida. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con exceso de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio neutro. El eluido con benceno se evapora y el residuo se cristaliza en hexano; se obtiene así la 3-n-butil-7-metil-6-(4-tiamoxiolina)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina.
- 20.
- 25.

372536

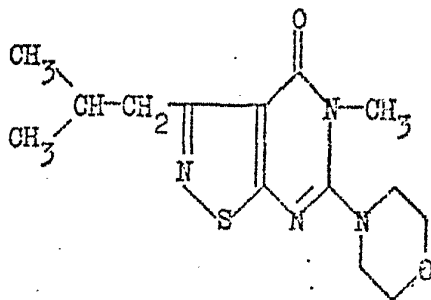
tiociclo/5,4-d/pirimidino de fórmula



p.f. 95 - 96°.

Ejemplo 19

- Una solución de 6-cloro-3-isobutil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina (obtenida como descrito más abajo) en 10 cc de tetraeno se mezcla con 0,5 g de trietilamina y 0,5 g de morfolina. La mezcla se hierve durante 3 horas bajo refugio, el disolvente se evapora bajo presión más reducida, el residuo frío se agrega agua de hielo y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 10 g de óxido de aluminio neutro. El eluado con benceno se evapora y el residuo se cristaliza en hexano; se obtiene así la 3-isobutil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina de fórmula



- 50 -
372536



El producto de partida arriba expresado se puede obtener como sigue:

5. Una mezcla de 3 g de tiosulfato potásico y 10 cc de acetoneitrilo seco se trata a $10 - 15^{\circ}$, bajo agitación, en el plazo de 10 minutos, gota a gota, con 6 g de clorocromato de fenoilo. Después de otros 5 minutos se agrega gota a gota una solución de 2,5 g de α -amino-4-metil-1-pentacarboxilato de etilo en 10 cc de acetoneitrilo; la temperatura interior se mantiene por debajo de los 15° .
10. Después de la adición se agita la mezcla durante otros 30 minutos a 15° y durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte en agua y se agita fuertemente durante 30 minutos. El material orgánico se extrae con éter y el extracto etérico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora.
15. El residuo se tritura con una mezcla de éter u hexano y se separa por filtración; se obtiene la N-(3-amino-2-carboxoxi-5-metil-2-hexentioil)-N-carbofeniloxi-amino, p.f. $105 - 110^{\circ}$.

20. Una suspensión mantenida a 10° de 4 g de N-(3-amino-2-carboxoxi-5-metil-2-hexentioil)-N-carbofeniloxi-amino en 10 cc de acetato de etilo se trata bajo agitación, gota a gota, con una solución de 3 cc de bromo en 7 cc de acetato de etilo hasta que se puede demostrar un pequeño exceso de bromo con el papel de yoduro potásico-fécula. Después de agitar durante otros 10 minutos se agrega un exceso en éter. La sal hidrobromuro oleiginosa se disuelve en 10 cc de etanol y se diluye con agua de hielo. La base libre se extrae con éter, la capa etérica se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo oleiginoso se hierve en hexano y el material insoluble se
- 25.

372536

15 OCT



separa por filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad y el 4-carboxetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-isobutil-isotiazol, obtenido como residuo orgánico, se emplea en la siguiente etapa sin ulterior limpieza.

5. Una solución de 3 g del 4-carboxetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-isobutil-isotiazol elegidos en bruto, en 10 cc de etanol, se trata con 20 cc de una solución etanólica al 3,5 % de metilamina. La solución se calienta en un baño de aceite durante 2 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se tritura con agua de hielo y se separa por filtración; el material sólido se reprecipita en etanol acuoso y se obtiene así el 4-carboxetoxi-3-isobutil-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol, p.f. 181-185°.
- 10.

15. Una mezcla de 2 g de 4-carboxetoxi-3-isobutil-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol y 20 cc de hidróxido cálcico acuoso 4-N se calienta hasta que el material sólido se haya disuelto; se calienta durante otros 5 minutos. Después de enfriar y acidificar con ácido clorhídrico se separa el material sólido por filtración, se lava con agua y se cristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 4,6-dioxo-3-isobutil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/7pirimidina, p.f. 142 - 144°.
- 20.

25. Una mezcla de 1,1 g de 4,6-dioxo-3-isobutil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/7pirimidina, 5 cc de oxocloruro de fósforo y 0,5 cc de N,N-dimetil-anilina se calientan durante 2 horas en el baño de aceite, bajo reflujo. El exceso en oxocloruro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se

372536



vuelva a evaporar bajo presión más reducida. El residuo se trata con agua de hielo y la 6-cloro-5-isobutil-4-oxo-3-n-pentil-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina se extrae con éter acetilénico, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

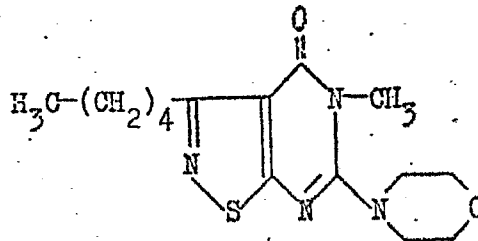
5.

Ejemplo 10

Una mezcla de 6-cloro-5-metil-4-oxo-3-n-pentil-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenida como describe más abajo), 3 g de trietilamina y 2,5 g de morfolina en 20 cc de tolueno se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión más reducida. El residuo se trata con agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 25 g de óxido de aluminio neutro. El eluido con benceno se evapora y el residuo se cristaliza en hexano; se obtiene así la 5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-3-n-pentil-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula

10.

15.



p.f. 68 - 70°.

20.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

372536



- Una mezcla de 12,2 g de succinato pirósico y 40 cc de acetnitrilo seco se trata a 10-15^o, bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, gota a gota con 20,2 g de cloroforato de fenilo. Después de otros 5 minutos se agrega gota a gota una solución de 21,4 g de 2-amino-1-heptencarboxilato de etilo en 30 cc de acetnitrilo. La temperatura interior se mantiene a 10 - 15^o. Después de la adición se agita la mezcla durante otros 15 minutos a 15^o y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 500 cc de agua y se agita durante una hora. El producto se extrae con éter, la solución etérica se lava con agua, se seca sobre sodio anhidro y se evapora. El residuo se tritura con una mezcla de éter y hexano y se filtra; se obtiene así la N-(3-amino-2-carboxoxi-2-octentioil)-N-carbofeniloxi-amina del p.r. 101 - 105^o.
15. Una suspensión de 25,5 g de N-(3-amino-2-carboxoxi-2-octentioil)-N-carbofeniloxi-amina en 150 cc de acetato de etilo se enfría a 10^o y bajo agitación se mezcla con una solución de 7 cc de bromo en 20 cc de acetato de etilo. La adición del bromo se interrumpe cuando con yoduro potásico-papel de iódulo se puede demostrar un pequeño exceso de bromo. Después se agrega un exceso de éter a la solución, la sal hidrocómica precipitada se separa por filtración, se disuelve en etanol y se diluye con agua de hielo. La base libre se extrae con éter, la capa etérica se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo oleaginoso se hierve con hexano y el material insoluble se separa por filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo oleaginoso obtenido, el 4-carboxoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-5-n-pentil-isotiazol, se emplea en la siguiente
- 20.
- 25.

372536



15 00

se etape sin anterior limpieza.

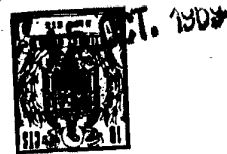
5. Una solución de 14 g de 4-carboetoxi-5-N-carbofenil-oxi-amino-3-n-pentil-isotiazol aloginoso en bruto en 50 cc de etanol se trata con 37 cc de una solución etanólica al 33 % de metilamina. La solución se calienta durante 2 horas en reflujo y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se tritura con agua de hielo y se separa por filtración. El material sólido se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así el 4-carboetoxi-5-N-(N-metilcarbamoil)-amino-3-n-pentil-isotiazol, p.f. 164 - 166°.

10. Una mezcla de 12 g de 4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-3-n-pentil-isotiazol y 200 cc de hidróxido sódico acuoso 4-N se calienta hasta la disolución; se calienta durante otros 5 minutos, se enfría y entonces se acidifica con ácido clorhídrico. El material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se cristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 4,6-dioxo-5-metil-3-n-pentil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, p.f. 128 - 130°.

20. Una mezcla de 5,5 g de 4,6-dioxo-5-metil-3-n-pentil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, 25 cc de oxicloriguro de fósforo y 2,5 cc de N,N-dimetilnilina se calienta durante 5 horas en reflujo. El exceso en oxicloriguro de fósforo se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 25 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se trata con agua de hielo y la 6-cloro-5-metil-4-oxo-3-n-pentil-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina se extrae con cloruro metilénico; la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

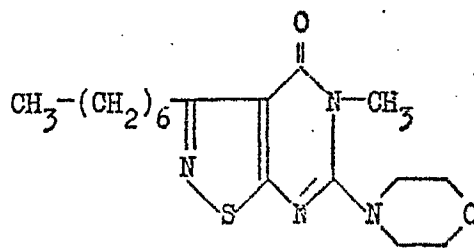
25.

372536



Ejemplo 21

Una solución de 6-ciclo-3-n-heptil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (contenida como descrito más abajo) en 50 cc de tolueno se mezcla con 3 cc de trietilamina y 2,5 cc de morfolina. La mezcla se calienta durante 3 horas bajo reflujo, el disolvente se evapora bajo presión más reducida, el residuo se agrega agua de hielo y el material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 40 g de óxido de aluminio neutro. El lavado con benceno se evapora y el residuo se cristaliza en hexano; se obtiene así la 3-n-heptil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



p.f: 68 - 70°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 11 g de tiocianato potásico y 40 cc de acetonitrilo seco se trata a 10 - 15°, bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, gota a gota, con 17,1 g de cloroformiato de fenilo. Después de otros 5 minutos se agrega, gota a gota, una solución de 21,3 g de α-amino-1-nonenocarboxilato de etilo en 30 cc de acetonitrilo. La temperatura interior se mantiene a 10 - 15°. Terminada la adición se agita durante otros 15

372536

15



minutos a 15° y después durante 50 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 500 cc de éter y se agita durante una hora. El producto se extrae con éter; la solución éterica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora parcialmente. Después de agregar hexano se separa por filtración la N-(3-amino-2-carboetoxi-2-decentioil)-N-carbofeniloxi-amina, p.f. 96 - 97°.

Una suspensión de 16,5 g de N-(3-amino-2-carboetoxi-2-decentioil)-N-carbofeniloxi-amina en 50 cc de acetato de etilo se enfría a 10° y bajo agitación se mezcla gota a gota con una solución de 10 cc de bromo en 15 cc de acetato de etilo. La adición del bromo se interrumpe cuando con papel de yodo potásico-técnica se demuestre un pequeño exceso de bromo. Después se le agrega un exceso de éter a la solución, la sal hidrotármica precipitada se separa por filtración, se disuelve en etanol y se diluye con agua de hielo. La base libre se separa por filtración y se recristaliza en hexano; se obtiene así el 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-n-heptil-isotiazol, p.f. 53 - 54°.

Una solución de 8,5 g de 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-n-heptil-isotiazol en 50 cc de etanol se agita con 40 cc de una solución etanólica al 33 % de metilamina durante 3 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora entonces bajo presión más reducida, el residuo se agrega agua de hielo, el material sólido se separa por filtración y se cristaliza en etanol acuoso; se obtiene así el 4-carboetoxi-5-N-(N-etil-carbamoyl)-amino-3-n-heptil-isotiazol, p.f. 150°.

Una mezcla de 9 g de 4-carboetoxi-5-N-(N-etil-car-

POOR
QUALITY

372536₅ OCT.



benoil)-amino-3-n-heptil-isotiazol y 100 cc de hidróxido sódico
 so ocuso 4-7 se caliente hasta la disolución; se caliente du-
 rante otros 7 minutos, se enfría y se acidifica. El material sé-
 lido se separa por filtración, se lava con agua y se recrista-
 liza en etanol acuoso; se obtiene así la 4,6-dioxo-3-n-heptil-
 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f.
 130°.

Una mezcla de 4,5 g de 4,6-dioxo-3-n-heptil-5-metil-
 4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 25 cc de oxicle-
 ruro de fósforo y 2,5 cc de N,N-dimetilaminas se calienta du-
 rante 3 horas bajo reflujo. El exceso en oxicloruro de fósforo
 se evapora bajo presión más reducida, se agregan 20 cc de to-
 lueno al residuo y el disolvente se vuelve a evaporar. El re-
 siduo se trata con agua de hielo; la 6-cloro-3-n-heptil-5-me-
 til-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina se extrae
 con cloruro metilénico y la capa orgánica se seca sobre sulato
 sódico anhidro y se evapora.

Ejemplo 22

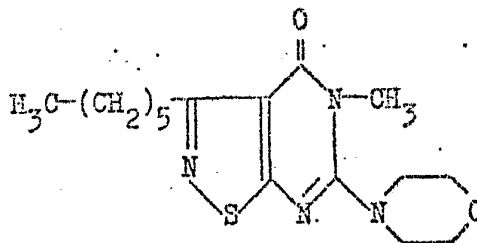
Una mezcla de 6-cloro-3-n-hexil-5-metil-4-oxo-4,5-
 dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenida como descrito más
 abajo), 9 g de trietilemina y 8 g de morfina en 200 cc de
 tolueno se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se
 evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua de hielo
 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca so-
 bre sulato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromato-
 grafía en 200 g de óxido de aluminio. El eluado con benceno

372536, 5 OCT.



se evapora, el residuo oleaginoso obtenido se tritura con benceno y se aspira en un baño de hielo. El material sólido se separa por filtración y se recristaliza; se obtiene así la 3-hexil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazano(2,4-d)pirimidina de fórmula

5.



del p.f. 57 - 59°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

10. Una mezcla de 13 g de tiocianato potásico y 50 cc de acetnitrilo seco se trata a 10-15°, bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, gota a gota, con 22 g de cloroformato de fenilo. Después de otros 7 minutos se agrega una solución de 2-amino-1-octen-carboxilato de etilo en 40 cc de acetnitrilo, gota a gota; la temperatura interior se mantiene a 10 - 15°.
15. Después de la adición se agita la mezcla durante otros 15 minutos a 15° y durante 12 horas a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 500 cc de agua y se agita durante una hora. El producto se extrae con éter, la solución etérea se seca y se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de éter y hexano; se obtiene así la N-(3-amino-2-carboxoxi-2-nonantícil)-N-carbateniloxi-amina del p.f. 105 - 107°.
- 20.

Una mezcla de 23 g de N-(3-amino-2-carboxoxi-2-non-

372536



- mentil)-N-carbofeniloxi-amino y 60 cc de acetato de etilo se agita a 10⁰ y, gota a gota, se mezcla con una solución de 7 cc de bromo en acetato de etilo (25 cc) hasta que se demuestre un pequeño exceso de bromo. Se agrega un exceso de éter y la sal hidrobromuro oleaginoso se separa por decantación del disolvente y se disuelve en etano., la solución se diluye con agua y la base se extrae con éter; el extracto etérico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene un producto oleaginoso que se hierve con 100 cc de hexano, se separa por filtración y se enfria. Se obtiene así el 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-n-hexil-isotiazol del p.f. 50 - 52⁰.
- 5.
- 10.

- Una mezcla de 27 g de 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-n-hexil-isotiazol en 50 cc de etanol se trata con 100 cc de una solución etanólica al 33 % de metilamina y se calienta durante 3 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora bajo presión más reducida, el residuo se tritura con agua de hielo, se separa por filtración y se cristaliza en etanol acuoso; se obtiene el 4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-3-n-hexil-isotiazol, p.i. 147 - 149⁰.
- 15.

- Una mezcla de 30 g de 4-carboetoxi-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-3-n-hexil-isotiazol y 400 cc de hidróxido sódico acuoso 4-N se calienta hasta que el material sólido se haya disuelto; se calienta durante otros 5 minutos. Después de enfriar y acidificar se separa el material sólido por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 4,6-dioxo-5-n-hexil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 127-128⁰.
- 20.
- 25.

372536

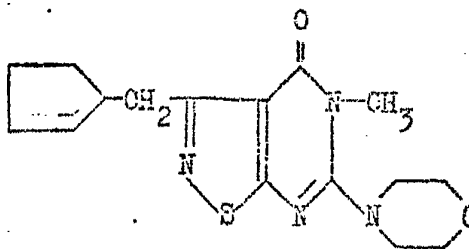


5. Una mezcla de 15 g de 4,5-dicloro-5-n-hexil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 80 cc de cloruro de iodo y 5 cc de N,N-dimetilamino se calienta durante 5 horas en un baño de aceite, bajo reflujo. El exceso de oxocloruro de iodo se separa bajo presión más reducida, el residuo se le agrega tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar bajo presión más reducida. El residuo se trata con 20 cc de agua de hielo, la 6-cloro-5-n-hexil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina oleaginosa se extrae con cloruro metilénico, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.
- 10.

Ejemplo 23

15. Una mezcla de 6-cloro-3-ciclopentilmetil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (descrita más abajo), 3 cc de trietilamino y 3 cc de morfolino se calienta durante 3 horas bajo reflujo; el disolvente se evapora bajo presión más reducida y el residuo se le agrega agua de hielo. El material orgánico se extrae con acetato de etilo; la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía en 100 g de óxido de aluminio, el eluato con benceno se evapora y el residuo se enfría y se tritura con hexano; el material sólido obtenido se separa por filtración y se cristaliza en hexano. Se obtiene así la 3-ciclopentilmetil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula
- 20.
- 25.

372536



del p.f. 107 - 109°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

5. Una mezcla de 8 g de tiosulfato potásico y 50 cc de acetonitrilo seco se trata a 10 - 15°, bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, gota a gota, con 13,5 g de clorocromato de fenilo. Después de otros 5 minutos se agrega gota a gota una solución de 13 g de 3-amino-4-ciclopentil-crotonato de etilo en 25 cc de acetonitrilo; la temperatura interior se mantiene a 10 - 15°. Después de la adición se agita la mezcla durante 30 minutos a 15° y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se vierte entonces en 500 cc de agua y se agita durante una hora y el producto se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano; se obtiene así la N-(3-amino-2-carboetoxi-4-ciclopentil-tiocrotonil)-N-carbofeniloxi-asina, p.f. 130-133°.

20. Una mezcla de 18 g de N-(3-amino-2-carboetoxi-4-ciclopentil-tiocrotonil)-4-N-carbofeniloxi-asina y 125 cc de acetato de etilo se enfría a 10°. Gota a gota se agrega una mezcla de 6 cc de bromo en 25 cc de acetato de etilo hasta que se demuestre un pequeño exceso de bromo. Después de la adición de un exceso de éter se separa el material sólido por filtración.

372536

15 OCT. 1968



5. Lo así hidrocromano sólido se disuelve en 20 cc de etanol y se agrega un exceso de agua; el aceite obtenido se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro, se separa por filtración y se evapora. El 4-carboetoxi-3-ciclopentil-metil-isotiazol elegínico se emplea en la siguiente etapa sin ulterior limpieza.

10. Una solución del 4-carboetoxi-5-N-carbofeniloxi-amino-3-ciclopentil-metil-isotiazol arriba obtenido en 50 cc de etanol se calienta con 100 cc de una solución acuosa al 3% durante 3 horas bajo reflujo. El etanol se evapora bajo presión más reducida y el residuo se diluye con agua de hielo. El material sólido se separa por filtración y se cristaliza en etanol acuoso; se obtiene así el 4-carboetoxi-3-ciclopentil-metil-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol, p.f. 193-195°.

15. Una mezcla de 8,5 g de 4-carboetoxi-3-ciclopentil-metil-5-N-(N-metil-carbamoil)-amino-isotiazol se mezcla con 1 g de sodio, disuelto en 50 cc de etanol y después se calienta durante 2 horas bajo reflujo. El etanol se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 100 cc de agua de hielo. La mezcla se pone cuidadosamente debilmente ácida y después se filtra. El material sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 3-ciclopentil-metil-4,6-dicloro-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 151-153°.

25. Una mezcla de 6,5 g de 3-ciclopentil-metil-4,6-dicloro-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 50 cc de oxígeno de níquel y 3 cc de N,N-dimetilformamida se calienta en un baño de aceite durante 5 horas al reflujo. El con-

372536

150

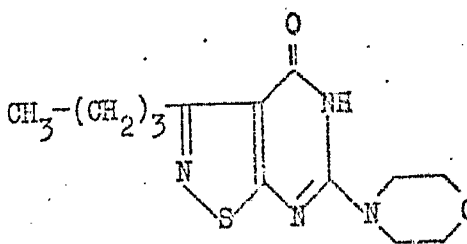


5. cese en oxidocloruro de níquel se evapora bajo presión más reducida, el residuo se le agregan 10 cc de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar bajo presión más reducida. El residuo se trata con agua de hielo; la 6-cloro-3-ciclopentil-metil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina se extrae con cloruro metilénico, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

Ejemplo 24

10. Una mezcla de 3-n-butil-6-cloro-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina (obtenido como descrito más arriba), y 25 cc de tolueno, conteniendo 1 cc de trietilamina y 1,5 g de morfolino, se calienta durante 3 horas al reflujo. El disolvente se evapora bajo presión más reducida, el residuo frío se le agrega agua de hielo y el material orgánico se extrae con cloruro metilénico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora; se obtiene un material sólido que se cristaliza en etanol y da la 3-n-butil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula

15.



p.f. 223 - 225°.

El producto de partida arriba expresado se puede ob-

372536508



tener como sigue:

5. Una solución de 10 g de 3-n-butil-4-carboetoxi-5-
carbofeniloxi-amino-isotiazol se mezcla con 200 cc de una so-
lución etanólica de amoníaco, se calienta durante 2 horas ba-
jo refugio, después se enfría, se diluye con agua y se separa
por filtración. El residuo separado por filtración se cristali-
za en etanol; se obtiene así el 3-n-butil-4-carboetoxi-5-
N-carbamoil-amino-isotiazol, p.f. 272-273°.

10. Una mezcla de 15 g de 3-n-butil-4-carboetoxi-5-
carbamoil-amino-isotiazol y 250 cc de hidróxido sódico acuoso
2-n se calienta hasta la disolución; se hierve durante cerca
5 minutos, se enfría y se acidifica. El material sólido se se-
para por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etan-
ol acuoso. Se obtiene así la 3-n-butil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetra-
hidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 280 - 282°.

15. La 3-n-butil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo-
[5,4-d]pirimidina de arriba se calienta con 25 cc de oxiclora-
ro de fósforo y 3 cc de N,N-dimetilanilina durante 5 horas ba-
jo refugio. El exceso en oxiclorauro de fósforo se evapora bajo
presión reducida, el residuo se le agregan 15 cc de tolueno
20. y el disolvente se vuelve a evaporar. El residuo se extrae con
cloruro metilénico; la capa orgánica se lava dos veces con agua
fría y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se separa por fil-
tración y se evapora. Se obtiene así la 3-n-butil-4,6-dicloro-
isotiazolo[5,4-d]pirimidina oleagosa que se emplea en el sig-
25. guiente etapa sin ulterior limpieza.

Una mezcla de 5 g de 3-n-butil-4,6-dicloro-isotiazolo-
[5,4-d]pirimidina, 125 cc de hidróxido sódico acuoso 1-N 3

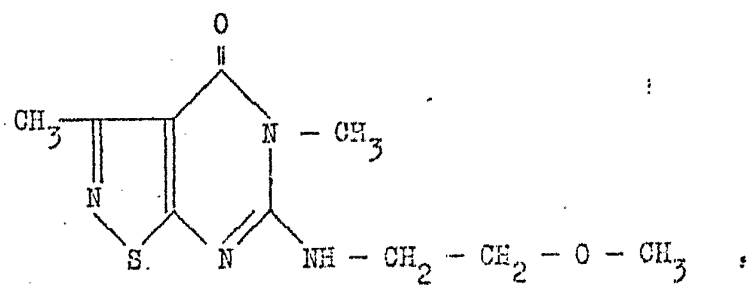
37253645



40 cc de tetrahidrofurano se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución se enfría por iteración y con hielo acético se ajusta a un pH de 5. El material sólido, amarillo, se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano; se obtiene así la 3-n-butil-6-cloro-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 163 - 165°.

Ejemplo 25

Una mezcla de 3,3 g de 6-cloro-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, obtenida como descrito en el ejemplo 1, 2,5 g de 2-metoxi-etilamina y 3 g de trietilamina en 30 cc de tolueno se calienta durante 3 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión más reducida. El residuo se trata con agua de hielo, se pone alcalino con hidróxido sódico acuoso 2-N y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se evapora. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Se obtiene la 3,5-dimetil-6-(β-metoxi-etilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



20. p. f. 190 - 192°.

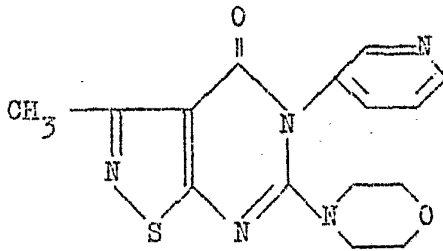


372536¹⁵

EX-113-18

5. Es 3-metil-6-cloro-4-oxo-5-(3-piridil)-4,5-dihidro-isotiazol(3,4-d)pirimidine, obtenido como descrito más arriba, se calienta en 30 cc de tolueno con 1 cc de trietilamina y 1 cc de morfolina durante 2 horas bajo reflujo y después se evapora hasta sequedad. El residuo se reparte entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El aceite residual se aromatiza en solución benzénica sobre una columna de óxido de aluminio activa.
10. El eluido con benceno se evapora hasta sequedad y el residuo se tritura con éter. El material sólido se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano y se obtiene la 3-metil-5-(3-piridil)-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo(3,4-d)pirimidine de fórmula

15.



p.f. 171 - 174°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

20. Una mezcla de 4,5 g de 3-metil-4-carboxoxi-5-H-carbofeniloxi-amino-isotiazol y 1,5 g de 3-amino-piridina se calienta durante 30 minutos a 100°. El material así obtenido se digiere con hexano y se filtra. Mediante recristalización en etanol diluido se obtiene la N-(3-piridil)-N'-(3-metil-4-carboxoxi-5-isotiazolil)-área del p.f. 244 - 246°.

372536 OCT. 1955



- 3 g de N-(3-piridil)-N'-(3-metil-4-carboxoxi-p-isotiazol)-área se agregan a una solución de 1 g de sodio en 50 cc de etanol y se calienta durante 1½ horas bajo reflujo. Después se mete el etanol bajo presión más reducida, el residuo se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico. El producto se filtre, se lave con agua y se recristalice en etanol diluido. Se obtiene la 3-metil-5-(3-piridil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, p.f. 330 - 332°, que contiene dos moles de agua de cristal.
- 5.
10. Una mezcla de 4 g de 3-metil-5-(3-piridil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina, 30 cc de oxidloruro de fósforo y 10 g de pentacloruro de fósforo se calienta en un baño de hielo durante 18 horas bajo reflujo. El oxidloruro de fósforo en exceso se separa entonces por destilación bajo presión más reducida y el residuo se trata con hielo desmenuzado. Después se pone alcalino hasta un valor pH de 10 y se extrae con cloruro metilénico. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene la 3-metil-6-cloro-4-oxo-5-(3-piridil)-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina.
- 15.
- 20.

Ejemplo 27

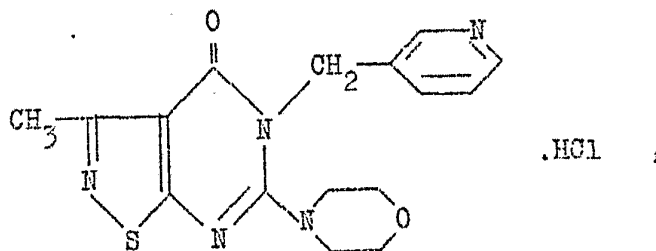
- La 3-metil-6-cloro-4-oxo-5-(3-piridil)-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/pirimidina se mezcla en 35 cc de tolueno con 2 cc de trietilamina y 3 cc de morfina y se calienta durante 2 horas bajo reflujo. Después se evapora bajo presión más reducida hasta sequedad. El residuo se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se se-
- 25.

372536

15 OCT. 1969



- se sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite residual se cromatografía en solución cloroformica a través de una columna de óxido de aluminio corte. El eluato con cloroformo se evapora hasta sequedad y el aceite se trata con hidrógeno clorado e isopropanol. El hidrocioruro sólido se recristaliza en una mezcla de etanol y éter y se obtiene el hidrocioruro de la 3-metil-5-(3-picolil)-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula



10. p.f. 245 - 250°.

El producto de partida arriba empleado se puede obtener como sigue:

- Una mezcla de 9 g de 3-metil-4-carboetoxi-5-R-ace-
hifeniloxi-amino-isotiazol en 50 cc de etanol y 3 g de 3-pico-
lilamina se calientan durante 3 horas bajo rellajo. Después
se evapora el etanol bajo presión más reducida. Al residuo se
le agrega agua y el material sólido se separa por filtración.
Se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano.
Se obtiene la N-(3-picolil)-N'-(3-metil-4-carboetoxi-5-ace-
tiazolil)-área del p.f. 172 - 174°.

20. 7 g de N-(3-picolil)-N'-(3-metil-4-carboetoxi-5-ace-
tiazolil)-área se vierten a una solución de 0,7 g de sosa en
30 cc de etanol y se calienta durante 1½ horas bajo rellajo.



372536

Después se retira el etanol bajo presión más reducida, el residuo se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico. El producto se filtra, se lava con agua y se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano. Se obtiene la 3-metil-5-(3-picolil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, p.f. 250 - 252°.

Una mezcla de 4 g de 3-metil-5-(3-picolil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, 20 cc de oxígeno de cloro y 200 cc de dimetilformilina se calienta durante 5 horas bajo reflujo. El exceso de oxígeno de cloro se separa entonces bajo presión más reducida por destilación y el residuo se trata con hielo desmenuzado. Después se pone sódico hasta un pH de 10 y se extrae con cloruro metílico. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene la 3-metil-6-cloro-4-oxo-5-(3-picolil)-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina.

Ejemplo 28

Tabletas conteniendo 0,05 g de la sustancia activa se preparan como sigue:

20. Composición (para 5000 tabletas):

3-n-butil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina	250 g
Fécula de trigo	650 g
Talco	70 g
25. Estearato de magnesio	30 g
Agua destilada	q.s.

La 3-n-butil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-

372536



5. 6-amino-4-cyano-4,5-dihidro-isotriazololo/3,4-dipirimidina y 500 g de la mezcla se
mezcla se mezclan bien entre sí y se trata con una parte propor-
cional de 150 g de ácido de azúcar y 300 g de agua destilada.
La masa se vacía bien, se granula y se seca a 45°. Una cantidad
del tejido y del estearato de magnesio se agrega al granulado
y se mezcla bien con éste. El granulado se elabora en tabletas
de 0,2 g de peso.

NOTA

10. Describe suficientemente la naturaleza del in-
vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, de-
be hacerse constar que las disposiciones anteriormente in-
dicadas son susceptibles de modificaciones de detalle
en cuanto no alteren su principio fundamental. También
se hace constar que el invento corresponde a dos solici-
tudes de Patentes presentadas en Suiza con los números y
15. fecha siguiente: 15560/68 de 17 de octubre de 1.968,
y 13989/69 de 15 de septiembre de 1.969, escogiéndose por
lo tanto a los beneficios que concedan los Convenios In-
ternacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia
20. del referido invento y por lo que se solicite una
Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCIÓN DE 6-AMINO-4-CYANO-4,5-DIHI-DRO-ISOTRIAZOLOLO
/3,4-dipirimidinas; caracterizándose por lo siguiente:

25.

372536



1. Procedimiento para la obtención de 6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina y tautómeros de las mismas, así como las sales de tales compuestos, caracterizado porque en una 6-X-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina, en donde X represente un resto transformable en un grupo amino, X se transforma en un grupo amino, ó un 5-amino-(Z₁)acetilnamino-4-Y-isotiazol, en donde Y significa un grupo carbónico funcionalmente modificado, cesa de reacción, formador junto con el grupo Z₁ bajo cierre del anillo de la agrupación de anillo de anillo, o en un tautómero del mismo, se cierre el anillo y, si es necesario, en un compuesto obtenido, que en la posición 4 lleve un resto transformable en un grupo oxo, diferente a éste, éste se transforma en el grupo oxo, o en un compuesto 4-amino-(Z₂)metilaminocarbonil-5-amino-isotiazol o un tautómero del mismo, donde Z₂ represente un grupo disociable junto con un átomo de hidrógeno se cierre el anillo y, si desea, en un compuesto obtenido se transformen, introducen o disocian los sustituyentes, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

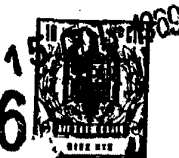
372536



1909

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un resto X representa un resto intercambiante por un grupo amino.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X representa un grupo hidroxil esterificado, excepto de resorción.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque X representa un grupo hidroxil esterificado con hidróxido halogenado.
5. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X representa un grupo mercapto libre o esterificado.
6. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X representa un grupo hidroxil esterificado.
7. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X representa un grupo amónico.
8. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X representa un grupo sulfonilo.
9. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X representa un grupo ciano.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se trata con amoníaco o un resto alrededor de amoníaco o con una amina primaria o secundaria.

372536



11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y represente un grupo carbonilo esterificado.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y represente un grupo éster.
5. 13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y represente un grupo carbonilo o tiocarbonilo, en caso dado N-monosustituido.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 11 y 12, caracterizado porque Z_1 represente un grupo amino, en caso dado monosustituido.
10. 15. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 13, caracterizado porque Z_1 signifique un grupo hidróxi o mercapto, libre o esterizado.
16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 12 y 14, caracterizado porque en un compuesto obtenido, que en la posición 4 contiene un grupo amino, éste se transforma en un grupo oxo mediante tratamiento con ácido acético.
15. 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 13 y 15, caracterizado porque en un compuesto obtenido un grupo tiano en la posición 4 se transforma en el grupo oxo mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en presencia de un agente de oxidación.
20. 18. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Z_2 represente un grupo amino libre o un grupo hidróxi o mercapto libre o esterificado, capaz de reacción.
- 25.

372536



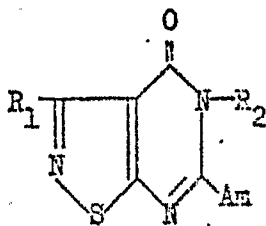
19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11 - 16, caracterizado porque se cierra el anillo en presencia de un agente de condensación.
5. 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 19, caracterizado porque se emplea un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento, como producto de partida y se realizan los etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
10. 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20, caracterizado porque los componentes de la reacción se forman bajo las condiciones de la reacción o se capturan en forma de sus derivados.
15. 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1, en donde la posición 3 esté sustituida por un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, y la posición 5 esté sin sustituir o lleve un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, un resto heterocíclico de carácter aromático o un resto heterocíclico-alifático, donde la parte heterocíclica tiene carácter aromático, o los tautómeros de los mismos o las sales de tales compuestos.
20. 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1, en la que la posición 3 esté sustituida por un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático o cicloalifático-vic-alifático, saturados, en caso dado sustituidos, y la posición
- 25.

372536¹⁵



5. ción y lleve en caso de los sustituyentes indicados en la reivindicación 22, y un grupo amino secundario o terciario lleve como sustituyentes restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso de ser sustituido o un resto hidrocarburo alifático bivalente, en caso de ser sustituido, en el cual los átomos de carbono de cadena pueden estar interrumpidos por heteroátomos, los tautómeros de los mismos y los sales de tales compuestos.

10. 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



(I)

15. en la que R₁ significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático o cicloalifático-alifático, R₂ significa un resto hidrocarburo alifático o un resto hidrocarburo aromático o aralifático, en caso de ser sustituido en el resto arilo monocíclico y Am significa un grupo amino terciario, o los tautómeros de los mismos o los sales de tales compuestos.

20. 25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 24 o los sales de tales compuestos, en donde R₁ significa un resto alquilo inferior o un res-

372530⁵



- te cicloalquilo-alquilo inferior, conteniendo el resto cicloalquilo 3 - 7 miembros de anillo, R_2 significa un resto alquilo inferior o un resto hidrocarburo aromático o alicíclico, sustituido en el resto arilo monocíclico en caso dado por grupos de alquilo inferior, alicoxi inferior o trifluorometilo o átomos de halógeno, y Am significa un grupo N,N-alquilamino con 3 - 7 miembros de anillo, un grupo oxoalquilamino con 6 miembros de anillo, sustituido en el átomo oxo-nitrógeno, que está separado del grupo amino por 2 átomos de carbono, en caso dado por grupos de alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior, o un grupo oxoalquilamino con 6 miembros de anillo, donde el átomo oxo-oxígeno está separado del grupo amino por 2 átomos de carbono.
15. 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 24 o las sales de los mismos, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 25, R_2 significa un grupo alquilo inferior y Am es un grupo morfolino.
20. 27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3,5-dimetil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina o las sales de la misma.
25. 28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-etil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidina o las sales de la misma.

372535



29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-n-hexil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina o las sales de la misma.
3. 30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-n-hexil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina o las sales de la misma.
10. 31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-ciclohexilmetil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina o las sales de la misma.
15. 32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-n-butil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina o las sales de la misma.
20. 33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-isopropil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina o las sales de la misma.
34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-n-heptil-5-metil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo/5,4-d/ pirimidina o las sales de la misma.
25. 35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 -

372536



21, caracterizado porque se prepara la 3-acetil-6-acetil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[4,5-d]pirimidina o las sales de la misma.

36. Procedimiento según una de las reivindicaciones

9.

1 - 21, caracterizado porque se prepara la 3-n-propil-6-acetil-6-(4-morfolino)-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[4,5-d]pirimidina o las sales de la misma.

37. Procedimiento para la obtención de 6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[4,5-d]pirimidinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10.

Este Memoria consta de 78 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 OCT. 1969

CIBA S.A. SOCIEDAD ANÓNIMA

GÓMEZ ACEBO Y MODET

Firmado: F. Hernández Ruiz