



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 413/12
A 61 K 31/42



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

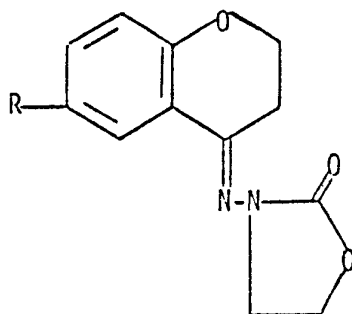
⑪

635 097

⑳① Gesuchsnummer:	7115/78	⑦③ Inhaber:	Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., Norwich/NY (US)
⑳② Anmeldungsdatum:	29.06.1978		
⑳③ Priorität(en):	01.07.1977 US 812126	⑦② Erfinder:	George C. Wright, Norwich/NY (US) Marvin M. Goldenberg, Norwich/NY (US)
⑳④ Patent erteilt:	15.03.1983		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.03.1983	⑦④ Vertreter:	Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤④ **3-((4-Chromanyliden)-amino)-2-oxazolidinone.**

⑤⑦ Die Verbindungen der Formel I,

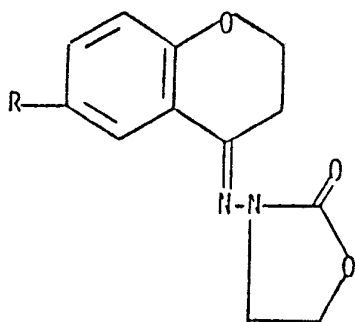


worin R Wasserstoff, Methoxy oder Nitro bedeutet, sind wertvolle Mittel zur Hemmung der Magensaftsekretion.

3-[(4-Chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinone lassen sich durch Umsetzen von entsprechenden 4-Chromanonen mit 3-Amino-2-oxazolidinon gewinnen.

PATENTANSPRÜCHE

1. 3-[(4-Chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinone der Formel I



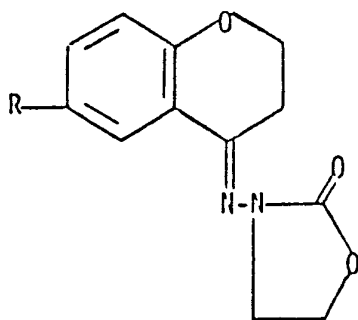
worin R Wasserstoff, Methoxy oder Nitro bedeutet.

2. 3-[(4-Chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinon, als Verbindung gemäss Patentanspruch 1.

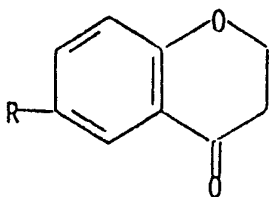
3. 3-[(6-Methoxy-4-chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinon, als Verbindung gemäss Patentanspruch 1.

4. 3-[(6-Nitro-4-chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinon, als Verbindung gemäss Patentanspruch 1.

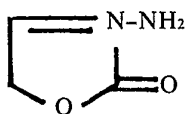
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



worin R Wasserstoff, Methoxy oder Nitro bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II



worin R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel III

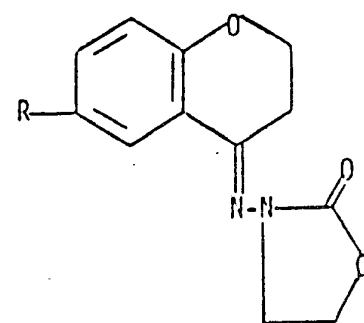


umgesetzt wird.

6. Pharmazeutisches Präparat mit antisekretorischer Wirksamkeit, dadurch gekennzeichnet, dass es einen inerten Träger und als wirksamen Bestandteil ein 3-[(4-Chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinon der Formel I

(I)

10



(I)

worin R Wasserstoff, Methoxy oder Nitro bedeutet, enthält.

15

Diese Erfindung betrifft 3-[(4-Chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinone sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, die in 6-Stellung des Benzopyranringes eine Methoxy- oder Nitrogruppe aufweisen können, sind wirksame Mittel zur Hemmung der Magensekretion. Wenn sie beispielsweise per os in einer Menge von etwa 100 mg/kg Körpergewicht, suspendiert in einem geeigneten physiologisch verträglichen Vehikel, beispielsweise in 5%iger wässriger Carboxymethylcellulose, etwa eine Stunde vor Pylorusligation des Rattenmagens verabreicht werden, wird die Magensäureausschüttung in einem Ausmass von 56 bis 77% und das Volumen der Magensaftsekretion in einem Ausmass von 38 bis 52% gehemmt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können leicht zu einer Vielzahl von pharmazeutischen Dosierungsformen verarbeitet werden, beispielsweise Tabletten, Suspensionen, Elixiren, Kapseln und dergleichen, wobei allgemein übliche pharmazeutische Trägerstoffe und Hilfsmittel, mit denen die Verbindungen kompatibel sind, verwendet werden können.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können leicht nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Im folgenden werden anhand von Beispielen einige bevorzugte Herstellungsmethoden angegeben.

Beispiel 1

3-[(4-Chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinon
62 g (0,61 Mol) 3-Amino-2-oxazolidinon wurden in einen 500-ml-Dreihals-Kolben, der mit einem Thermometer, Rührer und einem Rückflusskühler ausgestattet war, gegeben und nacheinander mit 92 ml Wasser, 8 ml 10%iger Salzsäure und 42 g (0,28 Mol) 4-Chromanon in 200 ml Ethanol versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 36 Stunden lang unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt, im Vakuum auf die Hälfte des Volumens eingengt und über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Der erhaltene Kristallbrei wurde abfiltriert, und der weisse, kristalline Feststoff wurde zuerst mit 50 ml Isopropanol und dann mit 200 ml Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Schmelzpunkt F. = 105–108°C. Ausbeute 44 g (68% der Theorie).

(III)

Das Filtrat wurde mit 250 ml Chloroform extrahiert, und der Chloroformextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Äther angeschlämmt, 3 Stunden lang stehen gelassen, filtriert, und das erhaltene Produkt wurde getrocknet. Schmelzpunkt F. = 50–62°C; Ausbeute 9 g (14% der Theorie). Die vereinigten Rohprodukte wurden dann aus 350 ml Isopropanol umkristallisiert, zuerst mit 40 ml Isopropanol und dann mit 150 ml Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. F. = 111–113°C; Ausbeute 40 g (62% der Theorie).

Analyse für $C_{12}H_{12}N_2O_3$:

Berechnet: C 62,06 H 5,21 N 12,06
 Gefunden: C 62,02 H 5,24 N 12,08

Beispiel 2

3-[(6-Methoxy-4-chromanylidene)-amino]-2-oxazolidinon
 Eine Lösung von 62 g (0,61 Mol) 3-Amino-2-oxazolidinon in 650 ml Benzol wurde unter mechanischem Rühren mit 15 Tropfen HCl (Isopropanol) Lösung behandelt und dann unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt, bis alles Wasser mittels einer Dean-Stark-Falle entfernt war. Die Lösung wurde dann mit 107 g (0,60 Mol) 6-Methoxy-4-chromanon behandelt und 11,5 Stunden lang unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Es wurden 9,6 ml Wasser (Theorie 10,8 ml) aufgefangen. Die Reaktionsmischung wurde an der Wasserstrahlpumpe von Benzol befreit. Der Rückstand wurde in 200 ml Isopropanol/Äther-Mischung (1:1) aufgenommen, 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, über Nacht in den Kühlschrank gestellt und dann filtriert. Der erhaltene cremefarbene Feststoff wurde zuerst mit 125 ml Isopropanol und dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet.

Schmelzpunkt F. = 54–64°C; Ausbeute 115 g (73%).

Das Rohprodukt wurde aus 340 ml Isopropanol (Darco) umkristallisiert, zuerst mit 75 ml Isopropanol und dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Schmelzpunkt F. = 67–71°C; Ausbeute 88 g (56%).

Analyse für $C_{13}H_{14}N_2O_4$:

Berechnet: C 59,53 H 5,38 N 10,68
 Gefunden: C 59,57 H 5,28 N 10,56.

5

Beispiel 3

3-[6-Nitro-4-chromanylidene)-amino]-2-oxazolidinon
 85 g (0,44 Mol) 6-Nitro-4-chromanon in 460 ml Benzol wurde unter mechanischem Rühren mit 1 ml HCl (Isopropanol) Lösung behandelt und unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt, bis sämtliches Wasser mittels einer Dean-Stark-Falle entfernt worden war. Die Lösung wurde dann mit 46 g (0,46 Mol) 3-Amino-2-oxazolidinon behandelt und 2,6 Stunden lang unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Es wurden 7,9 ml Wasser (Theorie: 7,9 ml) aufgefangen. Die Reaktionsmischung wurde heiss filtriert, auf 10–11°C abgekühlt, 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten und dann filtriert. Der orange kristalline Feststoff wurde zuerst mit 100 ml Benzol, dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Schmelzpunkt F. = 168–170°C; Ausbeute 107 g (88%).

Das Produkt wurde aus 650 ml Nitromethan (Darco) umkristallisiert, zuerst mit 100 ml kaltem Nitromethan und dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Schmelzpunkt F. = 170–171°C; Ausbeute 84 g (69%).

Analyse für $C_{12}H_{11}N_3O_5$:

Berechnet: C 51,99 H 4,00 N 15,16
 Gefunden: C 51,96 H 4,03 N 15,14