



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 **PATENTSCHRIFT** A5

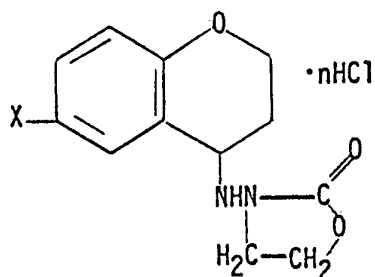
⑪

635 098

②① Gesuchsnummer:	7116/78	⑦③ Inhaber:	Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., Norwich/NY (US)
②② Anmeldungsdatum:	29.06.1978		
③⑩ Priorität(en):	01.07.1977 US 812124	⑦② Erfinder:	George C. Wright, Norwich/NY (US) Marvin M. Goldenberg, Norwich/NY (US)
②④ Patent erteilt:	15.03.1983		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.03.1983	⑦④ Vertreter:	Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤④ **3-(4-Chromanylamino)-2-oxazolidinone.**

⑤⑦ Die 3-(4-Chromanylamino)-2-oxazolidinone der Formel I

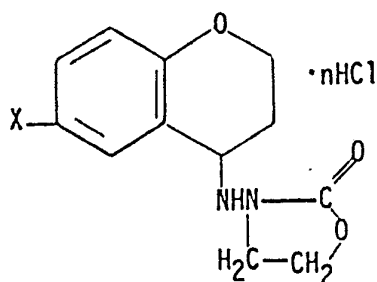


worin X Wasserstoff oder Amino und n 0 oder 1 bedeuten, sind wertvolle Mittel zur Hemmung der Magensaftsekretion.

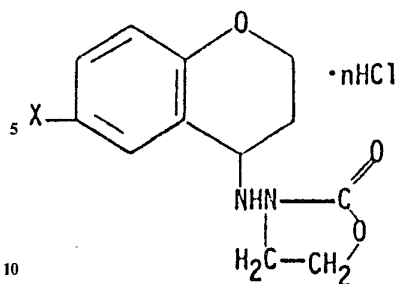
Sie werden durch Kondensation von 3-Amino-2-oxazolidinon mit 4-Chromanon in Gegenwart von Salzsäure und anschließende katalytische Reduktion gewonnen.

PATENTANSPRÜCHE

1. 3-(4-Chromanyl-amino)-2-oxazolidinone der Formel I



(I)



(I)

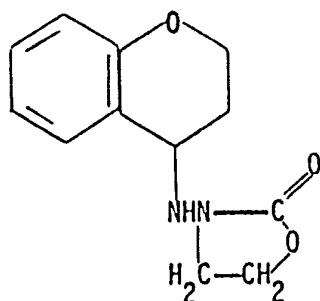
worin X Wasserstoff oder Amino und n 0 oder 1 bedeuten, enthält.

worin X Wasserstoff oder Amino und n 0 oder 1 bedeuten.

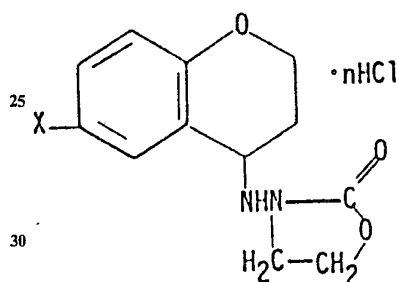
2. 3-(4-Chromanyl-amino)-2-oxazolidinon als Verbindung gemäss Anspruch 1.

3. 3-[(6-Amino-4-chromanyl)-amino]-2-oxazolidinon Hydrochlorid als Verbindung gemäss Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia



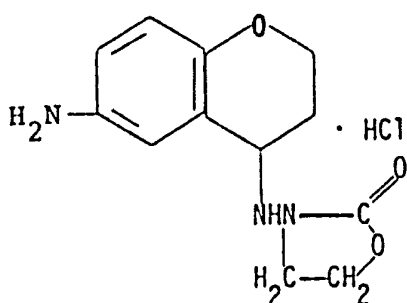
(Ia)



(I)

dadurch gekennzeichnet, dass 3-Amino-2-oxazolidinon in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure mit 4-Chromanon umgesetzt wird und dass das erhaltene Produkt mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert wird.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ib



(Ib)

dadurch gekennzeichnet, dass man 6-Nitro-4-chromanon mit 3-Amino-2-oxazolidinon umsetzt und das erhaltene 3-[(6-Nitro-4-chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinon hydriert.

6. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Benzol, bei Siedetemperatur unter gleichzeitiger Wasserabtrennung durchgeführt wird und dass die Hydrierung mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff vorgenommen wird.

7. Mittel zur Einschränkung der Magensaftsekretion, dadurch gekennzeichnet, dass es ein 3-(4-Chromanyl-amino)-2-oxazolidinon der Formel I

Die Erfindung betrifft 3-(4-Chromanyl-amino)-2-oxazolidinone der Formel I

worin X Wasserstoff oder Amino und n 0 oder 1 bedeuten.

Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen pharmakologische Wirksamkeit insbesondere als Mittel zur Hemmung der Magensaftsekretion. Verabreicht man beispielsweise Ratten peroral in einer Menge von etwa 100 mg/kg Körpergewicht eine Stunde vor Pylorusligation des Rattenmagens eine erfindungsgemässe Verbindung, so wird Hemmung der Magensäuresekretion und Verminderung der Magensaftsekretion hervorgerufen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in einfacher Weise zu verschiedenen pharmazeutischen Dosierungsformen verarbeitet werden, beispielsweise zu Elixieren, Kapseln, Tabletten, Suspensionen und dergleichen, wobei allgemein bekannte Trägerstoffe und Verdünnungsmittel, mit denen sie kompatibel sind, verwendet werden können.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können leicht nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die folgenden Beispiele erläutern bevorzugte Herstellungsverfahren.

Beispiel 1

A. 3-[(4-Chromanyliden)-amino]-2-oxazolidinon
62 g (0,61 Mol) 3-Amino-2-oxazolidinon wurden in einen 500-ml-Dreihals-Kolben, der mit Thermometer, Rührer und Rückflusskühler ausgerüstet 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 behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 36 Stunden lang unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt, im Vakuum auf die Hälfte des Volumens eingedampft und über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Der 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).

Das Filtrat wurde mit 250 ml Chloroform extrahiert, und der Chloroformextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Äther angeschlämmt, 3 Stunden stehen gelassen, filtriert, und das Produkt wurde getrocknet. Schmelzpunkt F. = 50–62°C; Ausbeute 9 g (14%). Die vereinigten Rohprodukte wurden aus 350 ml Isopropanol umkristallisiert, zuerst mit 40 ml Isopropanol und dann mit 150 ml Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. F. = 11–113°C; Ausbeute 40 g (62%).

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 12,06

B. 3-(4-Chromanylamino)-2-oxazolidinon Tetartohydrat
75 g (0,32 Mol) A und 750 ml Methanol wurden in eine 2-Liter-Hochdruck-Flasche gegeben, mit 9 g 5% Pd/BaSO₄ versetzt und bei einem Druck von 275 790 Pa (40 psig) hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 144 790 Pa (21 lb; Theorie: 151 685 Pa = 22 lb bei 27°). Die Reduktionsmischung wurde unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt, filtriert, über Nacht im Kühlschrank gekühlt und erneut filtriert. Der erhaltene weisse, kristalline Feststoff wurde zuerst mit 100 ml kaltem Methanol und dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Der Schmelzpunkt betrug 104–105°C; Ausbeute 69 g (90%).

Das Produkt wurde aus 400 ml Methanol umkristallisiert, zuerst mit 100 ml kaltem Methanol, dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Schmelzpunkt F. = 105–107°C; Ausbeute 63 g (82%).

Analyse für $C_{12}H_{14}N_2O_3 \cdot 1/4 H_2O$:

Berechnet:	C 60,36	H 6,12	N 11,73
Gefunden:	C 60,70	H 6,28	N 11,74

Beispiel 2

A. 3-[(6-Nitro-4-chromanyliden)-amino]-2-oxazolidoxon
85 g (0,44 Mol) 6-Nitro-4-chromanon in 460 ml Benzol wurden unter mechanischem Rühren mit 1 ml Salzsäure (Isopropanol) Lösung behandelt und so lange unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt, bis sämtliches Wasser über eine

Dean-Stark-Falle entfernt worden war. Die getrocknete Lösung wurde 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 aufgefangen (Theorie 7,9 ml). Die Reaktionsmischung wurde heiss filtriert, 3 Stunden lang auf 10–11°C abgekühlt und dann filtriert. Der orangefarbene, kristalline Feststoff wurde zuerst mit 100 ml Benzol und 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, dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Schmelzpunkt F. = 170–171°C; Ausbeute 84 g (69%).

Analyse für $C_{12}H_{11}N_3O_3$:

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

B. 3-[(6-Amino-4-chromanyl)-amino]-2-oxazolidinon-Hydrochlorid

37 g (0,13 Mol) A, 400 ml Isopropanol und 8 g 5% Pd/C (50% Feuchtigkeit) wurden in eine 1,8-l-Druckflasche gegeben und bei einem Druck bei 344 738 Pa (50 psig) hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 262 000 Pa (38 lbs; Theorie: 248 211 Pa = 36 lbs bei 26°) in 22 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde erwärmt, wobei weitere 500 ml Isopropanol (Darco) zugegeben wurden, und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit 30 ml HCl-(Isopropanol)-Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt, über Nacht im Kühlschrank gekühlt und dann filtriert. Der cremefarbene, kristalline Feststoff wurde zuerst mit 100 ml Isopropanol, dann mit Äther gewaschen und schliesslich getrocknet. Schmelzpunkt F. = 212–214°C (Zers.); Ausbeute 32 g (82%).

30 g des Produktes wurden aus 500 ml Methanol (Darco) kristallisiert; der Rückstand wurde zuerst mit 50 ml Methanol Äther gewaschen und getrocknet. Schmelzpunkt F. = 212–213° (Zers.); Ausbeute 21 g (58%).

Analyse für $C_{12}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$:

Berechnet:	C 50,44	H 5,64	N 14,71
Gefunden:	C 50,61	H 5,71	N 14,94