



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 153572

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 319/20

(21) Patentsøknad nr. 801296
(22) Inngivelsesdag 02.05.80
(24) Løpedag 02.05.80
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 05.11.80
(44) Utlegningsdag 06.01.86

(71)(73) Søker/Patenthaver RICHARDSON-MERRELL INC.,
Ten Westport Road,
Wilton, CT 06897,
USA.

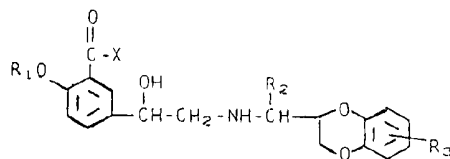
(72) Oppfinner J. MARTIN GRISAR,
Cincinnati, OH,
USA.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo. (30) Prioritet begjært 04.05.79, USA, nr. 36243.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE 5-[2-[(2,3-DIHYDRO-1,4-
BENZODIOXAN-2-YLMETHYL)-AMINO]-1-HYDROXYETHYL]-
2-HYDROXYBENZOESYRE-DERIVATER.

(57) Sammendrag

Nye derivater av 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy-benzoesyre som er anvendbare på grunn av deres blokkerende virkning på α - og β -adrenerge receptorer. I tillegg er disse forbindelser anvendbare som antihypertensive midler. Forbindelsene har den generelle formel

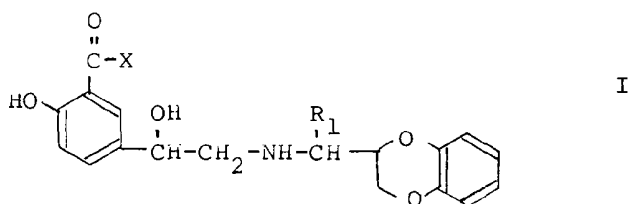


hvor X er valgt fra gruppen bestående av hydroxy, methoxy, ethoxy, amino, dimethylamino og alkylamino hvori alkylgruppen har fra 1 til 12 carbonatomer, R_1 er hydrogen, methyl og ethyl, R_2 er hydrogen og methyl og R_3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, methyl, methoxy, fluor og klor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 3686206, 3883560.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoesyrederivater av formel



hvor X er valgt fra gruppen bestående av hydroxy, methoxy, ethoxy, amino, dimethylamino og alkylamino hvor alkylgruppen har fra 1 til 4 carbonatomer, R₁ er hydrogen eller metnyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

Som det fremgår fra generell formel I inneholder alle forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl-del bundet til 5-stillingen i fenylingen. De gjenværende to variable grupper bundet til fenylingen, som representert ved symbolet X og R₁, kan innbefatte carboxyl og hydroxylgrupper. Med det formål å oppnå enhetlig nomenklatur er alle forbindelser beskrevet her angitt som 2-hydroxy-5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyderivater av benzoesyre.

20

25

I tillegg til de forskjellige derivater av benzoesyre, er de tilsvarende methyl- og ethylestere såvel som visse amider også omfattet av generell formel I. Hvor således symbolet X betegner methoxy og ethoxygrupper, er fremstilling av de tilsvarende methyl- og ethylestere av 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoesyre tatt i betraktning.

30

Når symbolet X betegner amino, dimethylamino og alkylaminogrupeer, er forskjellige substituerte og usubstituerte benzamider tatt i betraktning. Når det gjelder N-alkylaminogruppen, er amid-nitrogenatomet substituert med en alkylgruppe med fra 1 til 4 carbonatomer. Illustrative eksempler på disse N-alkylgrupper er methyl, ethyl, propyl og

35

butyl.

2-hydroxybenzoesyrener eller benzamidene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan betraktes som inneholdende en (1-hydroxyethyl)aminomethyl-substituent ved 5-stilling, hvori methyl-endegruppen er substituert med en 2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl-del. I tillegg kan methyl-endegruppen være ytterligere substituert som indikert ved symbolet R_1 . I dette tilfelle er imidlertid substitusjonen begrenset til en enkel methyl-substituent.

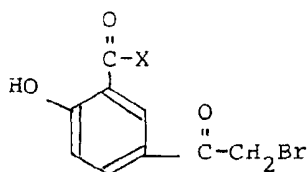
Når symbolet X betegner amino, dimethylamino og alkylamino hvori alkylgruppen har fra 1 til 4 carbonatomer, representerer disse en foretrukket klasse av benzamider og N-mono-substituerte benzamider av generell formel I.

En enda mer foretrukket gruppe av forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er 2-hydroxybenzamidene, som uttrykkes når symbolet X betegner aminogruppen.

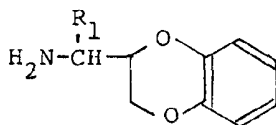
Særlig foretrukne forbindelser er methyl-5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoat og 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzamid.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at

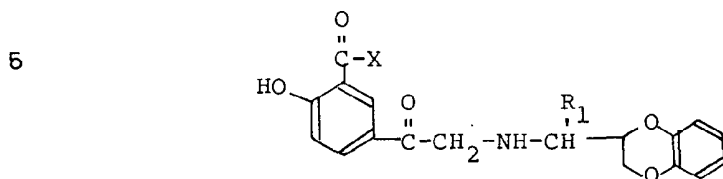
(1) et derivat av 2-hydroxy-5-(2-bromacetyl)-benzoesyre av formel



kondenseres i et vannfritt løsningsmiddel med et (2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amin av formel

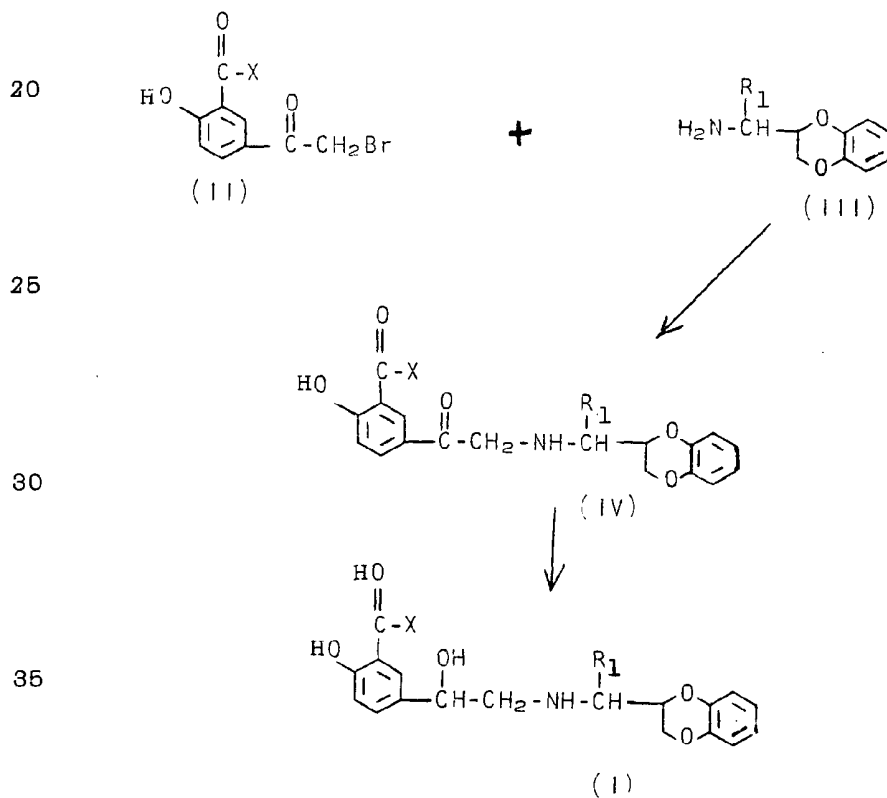


- under dannelse av et derivat av 2-hydroxy-5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]acetyl]benzoesyre av formel



- 10 (2) 5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]acetyl]benzoesyre reduseres i løsning, og
 (3) 5-[2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoesyrederivatet isoleres fra reaksjonsmiljøet.

15 Denne prosess kan illustreres skjematisk som følger:



2-hydroxy-5-(2-bromacetyl)benzoesyrederivatene (II) erholdes lett via bromering av de tilsvarende kjente 2-hydroxy-5-acetylbenzoesyrederivater. Bromeringen utføres i et inert løsningsmiddel slik som kloroform eller tetrahydro-
6 furan ved tilsetning av et bromeringsmiddel slik som brom, kobberbromid, pyrrolidon-2 hydrotribromid og fenyltrimethylammoniumperbromid. Hvor symbolet X er methoxy eller ethoxy-grupper, er anvendelse av brom mest hensiktsmessig.

Kondensasjonen til 2-hydroxy-5-[[(2,3-dihydro-1,4-
10 benzodioxan-2-ylmethyl)amino]acetyl]benzoesyrederivatene (IV) utføres i et egnet vannfritt løsningsmiddel slik som diethylether, tetrahydrofuran eller dimethylformamid. Den resulterende hydrobromsyre som frigis under reaksjonen oppfanges av 2-hydroxy-5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-
15 amino]acetyl]benzoesyrederivatet (IV) som dannes. Mer hensiktsmessig kan en ekvivalent av triethylamin eller en base som er sterkere i basisitet enn 2-hydroxy-5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]acetyl]benzoesyrederivatet (IV) tilsettes under dannelsen av et hydrobromidsalt som lett
20 kan fraskilles fra reaksjonsblandingen.

Kondensasjonsreaksjonen forløper ved en rimelig hastighet ved romtemperatur og er svakt eksoterm. Regulering av reaksjonstid og temperatur er viktig ettersom carbonylgruppene tilstedeværende i 2-hydroxy-5-(2-bromacetyl)benzoesyre-
26 derivatene (II) og 2-hydroxy-5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]acetyl]benzoesyrederivatene som dannes (IV) også kan gjennomgå reaksjoner med (2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amin resulterende i uønskede biprodukter. Kondensasjonen kan utføres ved en temperatur fra 0 - 50° C
30 og i et tidsrom varierende fra 1 time til 3 dager. Fortrinnsvis anvendes en temperatur på fra 20 til 30° C og en reaksjonstid på fra 2 til 16 timer. Den langsomme tilsetning av 2-hydroxy-5-(2-bromacetyl)benzoesyrederivatene til (2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)aminer er også funnet å
35 være fordelaktig.

Reduksjon av 2-hydroxy-5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]acetyl]benzoesyrederivatene (IV) til de tilsvarende alkoholer (I)

kan oppnås under anvendelse av et utall reagenser. Hvor symbolet X betegner methoxy- og ethoxygrupper, er det viktig å anvende et selektivt reduksjonsmiddel som bare vil redusere det 5-(substituerte) acetylketon og ikke ester- eller amidfunksjonene så godt. Reaksjonen kan utføres ved hydrogenering i nærvær av en edelmetallkatalysator slik som platina, palladium eller rhodium på carbon. Fortrinnsvis anvendes en palladium på carbon-katalysator.

Alternativt kan et egnet metallhydridreagens anvendes. Valg av det spesielle hydridreagens som skal anvendes, avhenger av arten av symbolet X. Hvor således X resulterer i en tilstedeværende ester eller amidfunksjon må reagenset være et som bare reduserer det ønskede 5-(substituerte)-acetylketon og ikke carbonylesteren eller amidfunksjonen. Hvor X betegner methoxy- eller ethoxygruppen, anvendes fortrinnsvis natriumborhydrid i et løsningsmiddel slik som methanol ved en temperatur på fra 0 til 20° C. I det tilfelle hvor en stereoselektiv reduksjon ønskes, kan bruk av visse sterkt hindrede lithium eller kaliumtrialkylborhydridreagenser være fordelaktig, slik som f.eks. lithium-B-isopinocampfeyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonyl-hydrid, cf., Krishnamurthy et al., J. Org. Chem., 42, 2534 (1977).

I det tilfelle hvor symbolet X betegner en carboxyl eller amidfunksjon, kan det være ønskelig først å fremstille det tilsvarende methyl- eller ethylester av det ønskede 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoesyrederivat (I) og derpå hydrolysere dette til den tilsvarende fri syre eller omdanne dette til den ønskede bestemte amid. Hydrolyse av methyl- eller ethylestrener (I) til de tilsvarende frie syrer kan oppnås ved anvendelse av en vandig syre eller alkali etter velkjente metoder innen faget.

Omdannelsen av methyl- eller ethylestrener (I) til de tilsvarende amider, N-substituerte eller N,N-dimethylamid, utføres under anvendelse av et overskudd av ammoniakk eller det egnede amin i et alkoholisk løsningsmiddel. Fortrinnsvis anvendes methanol. Hvis gassformig amin anvendes, slik som ammoniakk eller methylamin, bør reaksjonstemperaturen

- . opprettholdes ved 25° C eller lavere, medmindre reaksjonen utføres i et egnet lukket komprimert kar. Amidomdannelsesreaksjonen kan underlegges ved bruk av en katalysator slik som natriummethoxyd, natriumamid eller dimethylaluminiumamid
5 (A. Basha et al., Tetrahedron Letters, 1977, s. 4171 - 4177). I de fleste tilfeller gir friskt fremstilt natriummethoxyd tilfredsstillende resultater.

- Forbindelsene av formel (I) utviser α - og β -adrenergisk receptorblokkerende aktivitet og er anvendbare
10 ved behandling eller profylakse av kardiovaskulære forstyrrelser, slik som f.eks. arrhythmia, coronar hjertesvikt, angina pectoris og hypertensjon i pattedyr. I tillegg utviser disse forbindelser spasmolytisk aktivitet i pattedyr. Uttrykket pattedyr er beregnet på å innbefatte slike pattedyr
15 som mus, rotter, marsvin, kaniner, ildere, hunder, katter, kuer, hester og primater innbefattet menneske.

- 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoesyrederivatene kan administreres som deres farmasøytiske salter i kombinasjon
20 med en farmasøytisk bærer under anvendelse av vanlige doseringsenhets-former. Egnede doseringsenhetsformer innbefatter orale preparater slik som tabletter, kapsler, pulvere, granuler, orale løsninger og suspensjoner, sublingale og intrabuccale preparater, såvel som parenterale enhetsdoseringsfor-
25 mer anvendbare for subcutan intramuskulær eller intravenøs administrering.

- Mengden av aktiv bestanddel som skal administreres kan variere vidt avhengig av den bestemte doseringsenhet som anvendes, periode for behandling, alder og kjønn på den
30 pasient som skal behandles og arten og graden av den sykdom som skal behandles. Den totale mengde aktiv bestanddel som skal administreres vil generelt variere fra 1 mg/kg til 100 mg/kg, og fortrinnsvis fra 3 mg/kg til 25 mg/kg. En enhetsdose kan inneholde fra 25 til 500 mg aktiv bestanddel, for-
35 trinnvis fra 100 til 250 mg aktiv bestanddel, og kan tas én til flere ganger pr. dag.

Den foretrukne administreringsmåte er via oral administrering. Illustrative dosenivåer av aktiv bestanddel

- for oral administrering varierer fra 1 til 100 mg/kg kroppsvekt. Fortrinnsvis administreres fra 3 til 25 mg/kg aktiv bestanddel oralt i mennesker i løpet av en 24-timers periode. I de tilfeller hvor legemidlet administreres parenteralt, vil tilsvarende lavere doser vanligvis anvendes.

Formuleringer for oral bruk kan presenteres som harde eller myke gelatinkapsler inneholdende bare den aktive bestanddel, men generelt blandet med konvensjonelle farmasøytiske bærere eller eksipienter slik som gelatin, forskjellige stivelser, lactose, kalsiumfosfat, eller pulverformet sukker. Uttrykket farmasøytisk bærer er beregnet på å innbefatte smøremidler anvendt for å forbedre strømmingen av tablettgranuleringer og for å forhindre adhesjon av tablettmateriale til overflatene av tabletttyper og stempler. Egnede smøremidler innbefatter for eksempel talkum, stearinsyre, kalsiumstearat, magnesiumstearat og zinkstearat. Også innbefattet innen definisjonen for farmasøytisk bærer som anvendt her, er oppløsende midler tilsatt for å hjelpe til å bryte opp og løse tablettene etter administrering, fargestoffer og smaksgivende midler for å øke de estetiske kvalitetene av tablettene og gjøre dem mere akseptable for pasienten.

Egnede væskeformige eksipienter for fremstilling av flytende doseringsenhetsformer innbefatter vann og alkoholer slik som ethanol, benzylalkohol og polyethylenalkoholer, enten med eller uten tilsetning av et overflateaktivt middel. Generelt innbefatter de foretrukne flytende eksipienter vann, fysiologisk saltvannløsning, dextrose og glycolløsninger, slik som for eksempel en vandig propylenglycol eller en mettet løsning av ethylenglycol. Væskeformige preparater for å anvendes som sterile injiserbare løsninger vil vanligvis inneholde fra 0,5 til 25 vekt% av den aktive bestanddel i løsning. I visse topiske og parenterale preparater kan forskjellige oljer anvendes som bærer eller eksipienter. Eksempler på slike oljer er mineraloljer, glyceridoljer slik som smultolje, torskelleverolje, peanøttolje, sesamolje, maisolje og soyabønneolje. Hvor en forbindelse er uløselig i den bestemte bærer som velges, kan suspenderingsmidler til-

- settes såvel som midler for å regulere viskositeten på løsningen, for eksempel magnesiumaluminiumsilicat eller carboxymethylcellulose. I tillegg til disse eksipienter kan buffere, konserveringsmidler og emulgeringsmidler også anvendes.

Mengden av aktiv bestanddel anvendt i parenterale doseringsformer varierer fra 0,05 til 20 vekt%, fortrinnsvis fra 0,1 til ca. 10 vekt% av den totale flytende sammensetning, hvor den gjenværende komponent eller komponenter omfatter hvilke som helst av de forskjellige farmasøytiske eksipienter som tidligere er angitt. For å nedsette eller eliminere irritasjonen ved injeksjonsstedet, kan slike sammensetninger inneholde et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en hydrofil-lipofil balanse (HLB) på fra 12 til 17.

Mengden av overflateaktivt middel i slike formuleringer varierer fra 5 til 15 vekt%. Det overflateaktive middel kan være en enkelt komponent med den ovenfor angitte HLB, eller en blanding av to eller flere komponenter med den ønskede HLB. Eksempler på overflateaktive midler anvendt i parenterale formuleringer er klassen av polyoxyethylen-sorbitan-
ettsyreestere slik som for eksempel sorbitan-monooleat og høymolekylære addukter av ethylenoxyd med en hydrofob base, dannet ved kondensasjon av propylenoxyd med propylenglycol.

Oppfinnelsen beskrives ytterligere i de etterfølgende eksempler.

Eksempel 1

Methyl-5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoat-hydroklorid

En løsning av 27,3 g (0,1 mol) methyl-5-(2-bromacetyl)-2-hydroxybenzoat i 125 ml tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt over 45 minutter til en løsning av 33,0 g (0,2 mol) (2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amin løst i 75 ml tetrahydrofuran ved 25 - 28° C. Blandingen ble omrørt i ca. 1 time ved 25° C, ble kjølt til 5° C og det utfelte (2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amin-hydrobromid ble oppsamlet ved filtrering og vasket med små porsjoner tetrahydrofuran. Ca. 250 ml diethylether ble tilsatt til filtratet, og ved avkjøling (-20° C) over natten ble det utfelt

- ytterligere bunnfall som ble fraskilt og oppsamlet, 23,5 g (96 %). Filtratet ble fordampet til tørrhet, løst i isopropanol og surgjort med en ekvivalent 2N saltsyre. Produktet som utskiltes, ble omkrystallisert fra en isopropanol-vannblanding (1:1) under dannelse av 21,1 g (55 %) methyl-5-[[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]acetyl]-2-hydroxybenzoat-hydroklorid med sm.p. 206 - 207° C (spaltning).

- En løsning av 15,2 g av forbindelsen fremstilt på denne måte løst i 900 ml methanol og 100 ml vann ble hydrogenert over 10,0 g 10 % palladium-på-carbonkatalysator under anvendelse av en Parr-rister i løpet av 20 timer. Katalysatoren ble fjernet under nitrogen ved filtrering, og løsningsmidlet ble fordampet til tørrhet i vakuum.
- Residuet ble omkrystallisert fra en isopropanol-vannblanding under dannelse av det ønskede methyl-5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoat-hydroklorid med sm.p. på 195 - 196° C (spaltning).

Eksempel 2

5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzamid

- 5,0 g av forbindelsen methyl-5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoat-hydroklorid ble omdannet til dens fri base ved tilsetning av natriumbicarbonatløsning og ekstraksjon med metylenklorid. De kombinerte organiske ekstrakter ble fordampet i vakuum og residuet ble løst i 100 ml vannfri methanol. Den resulterende løsning ble mettet ved 0° C med gassformig ammoniakk, og en liten mengde (ca. 100 mg) natrium-methoxyd eller natriummetall ble tilsatt som katalysator. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i ca. 3 dager til alt av esteren ble omdannet til amidet som bestemt ved tynnskiktskromatografi. Løsningsmidlet ble fordampet i vakuum og residuet ble krystallisert og omkrystallisert fra metylenklorid under dannelse av 2,7 g 5-[2-[(2,3-dihydro-

1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzamid med sm.p. 160 - 162° C (spaltning). Hydrokloridsaltet ble dannet ved tilsetning av én ekvivalent isopropanolisk HCl og ble krystallisert fra en isopropanol-vannblanding.

Biologisk forsøk 1

Det etterfølgende illustrerer den α - og β -adrenerge blokkerende aktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen.

α -adrenerg receptor-blokkerende aktivitet ble bestemt in vitro ved utførelse av kumulative dose-responsforsøk i isolerte kanin-aorta remsepreparater under anvendelse av norepinefrin som agonist. Den kontraktile respons av kaninremsepreparater i nærvær av logaritmisk økende konsentrasjoner av forbindelsene som ble testet, er uttrykt som prosent av maksimal oppnåelig respons. Relativ antagonistisk styrke er uttrykt som en pH_2 -verdi. pA_2 er definert som den negative logaritme av konsentrasjonen av antagonist som gir en dobling av konsentrasjonen av agonist nødvendig til å gi en 50 % maksimal kontraksjon. Ved å følge denne prosedyre ble pA_2 -verdien for forbindelsen 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzamid funnet å være 6,20. Under lignende betingelser har referanseforbindelsen fentolamin en pA_2 -verdi på 7,78.

β -adrenerg receptor-blokkerende aktivitet ble bestemt in vitro ved utførelse av kumulative dose-responsforsøk i isolerte marsvin-forkammerpreparater under anvendelse av isoproterenol som agonist. Responsen (økning i hastighet) av marsvin-forkammerpreparatet i nærvær av logaritmisk økende konsentrasjoner av forbindelsene som ble testet er uttrykt som prosent av maksimal oppnåelig respons. Relativ antagonistisk styrke er uttrykt som en pA_2 -verdi som ovenfor definert. pA_2 -verdien for forbindelsen 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzamid ble funnet å være 5,84. Under

- lignende betingelser har referanseforbindelsen, propranolol, en PA_2 -verdi på 8,89.

Biologisk forsøk 2

- 6 Det følgende forsøk illustrerer den antihypertensive aktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen.
- Anti-hypertensiv aktivitet bestemmes i spontant hypertensive rotter (SHR) av Okomoto-Aoki-stammen. Systolisk blodtrykk av SHR måles fra halearterien ved hjelp av
- 10 en indirekte metode som gjør bruk av et fotocelle transduktor/halemansjettlukker-system. Tid responsforhold bestemmes for enhver forbindelse etter en oral dose på 50 mg/kg. Data uttrykkes som mmHg nedsettelse fra kontrollverdier. Statistisk signifikans bestemmes under anvendelse
- 15 av en to-halers "t" test som sammenligner legemiddel responsverdier til de som erholdes fra samtidig bærerbehandlede dyr. Under disse betingelser nedsatte forbindelsen 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzamid blodtrykket med
- 20 24 mm Hg 1 time etter administrering av legemidlet.

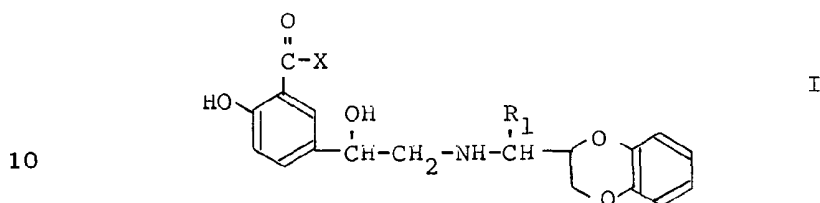
25

30

35

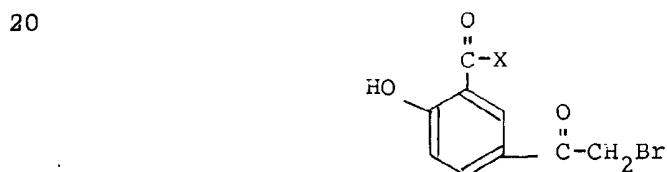
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoesyrederivater av formel

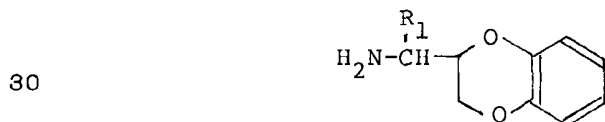


- hvor X er valgt fra gruppen bestående av hydroxy, methoxy, ethoxy, amino, dimethylamino og alkylamino hvori alkylgruppen har fra 1 til 4 carbonatomer, R₁ er hydrogen eller methyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at

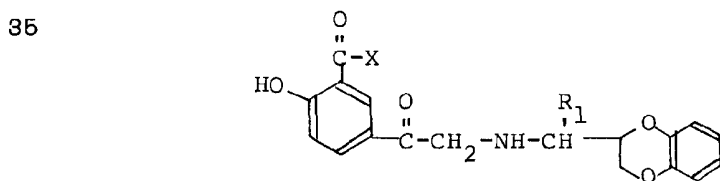
(1) et derivat av 2-hydroxy-5-(2-bromacetyl)-benzoesyre av formel



- 25 kondenseres i et vannfritt løsningsmiddel med et (2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amin av formel



under dannelse av et derivat av 2-hydroxy-5-[[2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]acetyl]benzoesyre av formel



- (2) 5-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-aminoacetyl]benzoesyre reduseres i løsning, og
(3) 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)-amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzoesyrederivatet isoleres
5 fra reaksjonsmiljøet.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t methyl-5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy-
10 benzoat og dets farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter fremstilles.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t 5-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxy-
15 benzamid og dets farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter fremstilles.

20

25

30

35