

niederalkoxy oder Niederalkoxycarbonylamino-niederalkoxy.

Veresterte Hydroxy- oder Mercaptogruppen als Substituenten eines aromatischen Kohlenwasserstoffrestes R sind in erster Linie Halogen, ferner Niederalkanoyloxy.

Acylgruppen als Substituenten eines aromatischen Kohlenwasserstoffrestes R stellen in erster Linie Niederalkanoyl dar.

Gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxygruppen als Substituenten eines Kohlenwasserstoffrestes R sind Carboxy und insbesondere verestertes oder amidiertes Carboxy, ferner Cyan. Verestertes Carboxyl ist in erster Linie Niederalkoxycarbonyl, während amidiertes Carboxyl gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl, wie Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl darstellt.

Gegebenenfalls substituierte Aminogruppen als Substituenten eines aromatischen Kohlenwasserstoffrestes R sind insbesondere Acylamino, worin Acyl in erster Linie den entsprechenden Rest einer organischen Carbonsäure oder eines Halbderivates der Kohlensäure, ferner einer organischen Sulfonsäure darstellt, wie Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino oder gegebenenfalls N'-niederalkyliertes Ureido, oder N-Cycloalkyl-substituiertes Ureido, z. B. Ureido, N'-Niederalkyl-ureido oder N',N'-Diniederalkyl-ureido oder N'-Cycloalkyl-ureido, ferner Niederalkylsulfonylamino, sowie N-niederalkyliertes Amino, wie N-Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino, gegebenenfalls ungesättigtes N,N-Niederalkylenamino, N,N-Azanierniederalkylenamino, N,N-Oxanierniederalkylenamino oder N,N-Thiarniederalkylenamino.

Aliphatische Kohlenwasserstoffreste R sind in erster Linie Niederalkyl, ferner Niederalkenyl oder Niederalkinyl, ferner cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste, insbesondere Cycloalkyl, inkl. polycyclisches Cycloalkyl, und ausserdem araliphatische Kohlenwasserstoffreste, insbesondere durch gegebenenfalls substituierte mono- oder polycyclische, carbo- oder heterocyclische Reste R, z. B. wie oben angegeben, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl. Substituenten solcher Kohlenwasserstoffreste sind z. B. für Niederalkyl gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen oder Niederalkoxy, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, ferner gegebenenfalls N-niederalkyliertes Carbamoyl, z. B. Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, carbocyclisches oder heterocyclisches Aryloxy, wobei zugrundeliegendes carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl z. B. dem wie oben für R definiert entspricht und beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Naphthyloxy wie 1-Naphthyloxy, Phenyloxy, Pyridyloxy, z. B. 2-Pyridyloxy, Pyrazinyloxy, z. B. 2-Pyrazinyloxy, Furyloxy, z. B. 2-Furyloxy, Thienyloxy, z. B. 2-Thienyloxy, Thiazolyloxy, z. B. 2-, 4- oder 5-Thiazolyloxy, Benzimidazyloxy, z. B. 2-Benzimidazyloxy, oder Benzofuranyloxy, z. B. 4- oder 5-Benzofuranyloxy darstellt, wobei als Substituenten von genanntem Aryloxy z. B. solche der oben für aromatische Kohlenwasserstoffreste R, wie z. B. Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen-niederalkyl, wie Trifluormethyl, gegebenenfalls substituiertes Amino, wie Amino, Niederalkyl- oder Diniederalkylamino, Acylamino wie Niederalkenoylamino, Cyan und/oder Nitro, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy wie gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Carbamoyl, wie Carbamoyl N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, gegebenenfalls verestertes Hydroxy wie Hydroxy, Niederalkanoyloxy oder Halogen in Betracht kommen.

Substituenten im aromatischen Teil eines araliphatischen Kohlenwasserstoffrestes, z. B. Arylniederalkyl wie z. B. Anthryl-, Naphthyl- oder Phenylniederalkyl, etwa Benzyl oder 2-Phenyläthyl, sind z. B. solche, wie oben für einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest R angegeben, z. B. gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy, gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, wie Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, Acylamino, Cyan und/oder Nitro, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy, in erster Linie amidiertes Carboxy, wie gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Carbamoyl, wie N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wobei als Substituenten von Niederalkyl oder Niederalkoxy wiederum gegebenenfalls verestertes oder veräthertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen oder Niederalkoxy, ferner Cyan oder gegebenenfalls abgewandeltes Carboxy, wie Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, oder gegebenenfalls amidiertes Carboxy, wie gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Carbamoyl, wie Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, genannt werden, und auf diese Weise substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy beispielsweise Hydroxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Cyanniederalkyl, Carbamoylniederalkyl, oder Hydroxyniederalkoxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Carbamoylniederalkoxy oder N,N-Diniederalkylcarbamoylniederalkoxy ist.

Falls nicht besondere Angaben gemacht werden, enthalten die vorstehend sowie nachfolgend mit «nieder» bezeichneten Reste und Verbindungen vorzugsweise bis zu 7 und in erster Linie bis zu 4 Kohlenstoffatome.

Die vorstehend sowie nachfolgend verwendeten Allgemeinbegriffe haben, falls nicht besondere Angaben gemacht werden, vorzugsweise folgende Bedeutungen:

Niederalkyl ist z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, Isohexyl oder n-Heptyl. Am Verknüpfungskohlenstoffatom verzweigtes Niederalkyl ist in erster Linie Isopropyl oder tert.-Butyl.

Niederalkenyl ist in erster Linie Allyl, ferner Vinyl, 2-Methyl-allyl, 2-Butenyl oder 3,3-Dimethylallyl, während Niederalkinyl z. B. Äthinyl oder Propargyl ist.

Niederalkoxy ist z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy oder tert.-Butyloxy. Phenylniederalkoxy ist z. B. Benzyloxy.

Niederalkylthio ist z. B. Methylthio, Äthylthio, Isopropylthio oder n-Butylthio.

Halogen ist z. B. Chlor oder Brom, ferner Fluor sowie Jod.

Gegebenenfalls N-niederalkyliertes Carbamoyl ist z. B. Carbamoyl, ferner N-Niederalkyl-carbamoyl, wie N-Methylcarbamoyl oder N-Äthyl-carbamoyl, oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wie N,N-Dimethyl-carbamoyl oder N,N-Diäthyl-carbamoyl.

Niederalkanoylamino ist z. B. Formylamino, Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino oder Pivaloylamino.

Niederalkoxycarbonylamino ist z. B. Methoxycarbonylamino, Äthoxycarbonylamino oder tert.-Butyloxycarbonylamino, während N'-Niederalkyl-ureido und N',N'-Diniederalkyl-ureido z. B. N'-Methylureido, N'-Äthylureido, N',N'-Diäthylureido sind, und N'-Cycloalkylureido z. B. N'-Cyclopropylureido, N'-Cyclopentylureido, N'-Cycloheptylureido darstellt.

Niederalkylsulfonylamino ist z. B. Methylsulfonylamino oder Äthylsulfonylamino.

Hydroxyniederalkyl ist z. B. Hydroxymethyl oder 1- oder 2-Hydroxyäthyl.

Niederalkoxy-niederalkyl ist z. B. Niederalkoxymethyl oder vorzugsweise 2-(Niederalkoxy)-äthyl, wie Methoxymethyl, Äthoxymethyl, 2-Methoxy-äthyl, 2-Äthoxyäthyl oder 2-Isopropoxy-äthyl.

Niederalkylthio-niederalkyl ist z. B. Niederalkylthiomethyl oder insbesondere 2-(Niederalkylthio)-äthyl, z. B. Methylthiomethyl, Äthylthiomethyl, 2-Methylthioäthyl oder 2-Äthylthioäthyl.

Halogen-niederalkyl ist besondere Trifluormethyl.

Gegebenenfalls N-niederalkyliertes Carbamoylniederalkyl ist z. B. Carbamoylmethyl oder 1- oder 2-Carbamoyl-äthyl, ferner N-Niederalkyl-carbamoyl-niederalkyl, wie N-Methylcarbamoylmethyl oder 1- oder 2-N-Methylcarbamoyl-äthyl, oder N,N-Diniederalkyl-carbamoylniederalkyl, wie N,N-Dimethylcarbamoyl-methyl oder 1- oder 2-N,N-Dimethylcarbamoyl-äthyl.

Niederalkanoylamino-niederalkyl ist z. B. Niederalkanoylaminomethyl oder vorzugsweise 2-Niederalkanoylaminoäthyl, wie Acetylaminomethyl, Propionylaminomethyl, 2-Acetylaminoäthyl, 2-Propionylamino-äthyl oder 2-Pivaloylamino-äthyl, während Niederalkoxycarbonylamino-niederalkyl z. B. Niederalkoxycarbonylamino-methyl oder vorzugsweise 2-Niederalkoxycarbonylamino-äthyl, wie Methoxycarbonylaminomethyl, Äthoxycarbonylaminomethyl, 2-Methoxycarbonylamino-äthyl, 2-Äthoxycarbonylamino-äthyl oder 2-tert.-Butyloxycarbonylamino-äthyl darstellt.

Niederalkanoylamino-niederalkenyl ist insbesondere 2-Niederalkanoylamino-vinyl, z. B. 2-Acetylamino-vinyl, 2-Propionylamino-vinyl oder 2-Pivaloylamino-vinyl, während Niederalkoxycarbonylamino-niederalkenyl vorzugsweise für 2-Niederalkoxycarbonylamino-vinyl, wie 2-Methoxycarbonylamino-vinyl, 2-Äthoxycarbonylamino-vinyl oder 2-tert.-Butyloxycarbonylamino-vinyl steht.

Cycloalkyl, inkl. polycyclisches Cycloalkyl, enthält vorzugsweise 3 bis 10 Ringkohlenstoffatome und bedeutet beispielsweise Cyclopropyl oder insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, ferner Adamantyl, wie 1-Adamantyl.

Niederalkenyl-oxo ist insbesondere Allyloxy sowie 2-Methylallyloxy, ferner Vinyloxy, 2-Butenyl-oxo oder 3,3-Dimethylallyloxy, während Niederalkenyl-oxo z. B. für Propargyloxy steht.

Niederalkenylthio ist z. B. Allylthio, ferner 2-Methylallylthio oder 2-Butenylthio.

In einem Niederalkoxy-niederalkoxyrest sind die beiden Sauerstoffatome vorzugsweise durch mindestens 2, z. B. durch 2 bis 3, Kohlenstoffatome getrennt; solche Reste sind deshalb z. B. Methoxymethoxy oder Äthoxymethoxy, in erster Linie jedoch 2-(Niederalkoxy)-äthoxy, z. B. Methoxy-äthoxy oder 2-Äthoxy-äthoxy, sowie 3-(Niederalkoxy)-propyloxy, z. B. 3-Methoxy-propyloxy oder 3-Äthoxy-propyloxy.

In einem Niederalkylthio-niederalkoxyrest sind das Schwefel- und das Sauerstoffatom vorzugsweise durch mindestens 2, z. B. durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt; solche Reste sind deshalb in erster Linie 2-(Niederalkylthio)-äthoxy, z. B. 2-Methylthio-äthoxy oder 2-Äthylthio-äthoxy.

Desgleichen sind in einem Niederalkoxy-niederalkylthio-rest das Sauerstoff- und das Schwefelatom vorzugsweise durch mindestens 2, z. B. durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt; solche Reste sind in erster Linie 2-(Niederalkoxy)-äthylthio, z. B. 2-Methoxy-äthylthio oder 2-Äthoxy-äthylthio.

In Niederalkanoylamino-niederalkoxy- und Niederalkoxycarbonylamino-niederalkoxyresten sind das Stickstoff- und das Verknüpfungssauerstoffatom vorzugs-

weise durch mindestens 2, z. B. durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt; diese Reste sind in erster Linie 2-Niederalkanoylamino-äthoxy, z. B. 2-Acetylaminoäthoxy, 2-Propionylamino-äthoxy oder 2-Pivaloylamino-äthoxy, oder 2-Niederalkoxycarbonylaminoäthoxy, z. B. 2-Methoxycarbonylaminoäthoxy oder 2-Äthoxycarbonylamino-äthoxy.

Niederalkanoyl ist insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl.

Niederalkanoyloxy ist z. B. Acetyloxy, Propionyloxy oder Pivaloyloxy.

Niederalkoxycarbonyl ist z. B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl oder tert.-Butyloxycarbonyl.

N-Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino sind z. B. Methylamino, Äthylamino, Dimethylamino oder Di-äthylamino.

Gegebenenfalls ungesättigtes N,N-Niederalkylenamino enthält vorzugsweise 5 bis 7 Ringglieder und ist insbesondere Pyrrolidino oder Piperidino, ferner 1-Pyrrol, während N,N-Azaniiederalkylenamino, N,N-Oxaniiederalkylenamino und N,N-Thianiiederalkylenamino vorzugsweise 6 Ringglieder enthalten, wobei das zweite Ringheteroatom vom Verknüpfungstickstoffatom durch 2 Kohlenstoffatome getrennt und im N,N-Azaniiederalkylenaminorest gegebenenfalls, z. B. durch Niederalkyl, substituiert ist; solche Reste sind z. B. 4-Methyl-1-piperidino, 4-Morpholino oder 4-Thiomorpholino.

Araliphatische Kohlenwasserstoffreste sind z. B. Aryl- wie Phenyl-niederalkyl, z. B. Benzyl oder 2-Phenyläthyl, Pyridinyl-niederalkyl z. B. 2-Pyridinylmethyl, Pyrimidinyl-niederalkyl wie 2-, 4- oder 5-Pyrimidinylmethyl, Furyl-niederalkyl wie 2- oder 3-Furylmethyl, Thienyl-niederalkyl wie 2- oder 3-Thienylmethyl, Oxazolyl-niederalkyl wie 2- oder 4-Oxazolylmethyl, Thiazolyl-niederalkyl wie 2-, 4- oder 5-Thiazolylmethyl, Imidazolyl-niederalkyl wie 1H-Imidazol-2-ylmethyl, oder 1H-Imidazol-4-methyl, 1,2,3-Triazolyl-niederalkyl wie 1,2,3-Triazol-4-ylmethyl, Indolyl-niederalkyl wie 1H-Indolyl-4-ylmethyl, Benzimidazolyl-niederalkyl wie 1H-Benzimidazol-2-ylmethyl, Benzofuranyl-niederalkyl wie 4- oder 5-Benzofuranyl-methyl.

Die neuen Zwischenprodukte der Formel II besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere wirken sie in spezifischer Weise auf β -adrenerge Rezeptoren. So weisen sie beispielsweise eine blockierende Wirkung auf adrenerge β -Rezeptoren auf, wie durch die Hemmung der durch Isoproterenol am isolierten Meerschweinchenherzen nach Langendorff in einem Konzentrationsbereich von etwa 0,01 $\mu\text{g/ml}$ bis etwa 1 $\mu\text{g/ml}$ gezeigt werden kann. Die neuen Verbindungen der Formel II können daher als β -Rezeptoren-Blocker, z. B. zur Behandlung von Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen sowie als blutdrucksenkende Mittel verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel II vermindern ausserdem eine durch pathologische Einflüsse erhöhte Adhäsivität und Aggregation der Blutplättchen, wodurch die Fließeigenschaften des Blutes in den Gefässen verbessert werden. Diese Verbindungen sind demnach zur Verminderung oder Verhinderung thrombotischer Prozesse und daher zur Therapie von coronaren Herzerkrankungen geeignet.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I unter Verwendung neuer Zwischenprodukte der Formel II, worin R einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen oder über ein Ringkohlenstoffatom an das Schwefelatom gebundenen heterocyclischen mono- oder bicyclischen Arylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern oder einen gegebenenfalls durch einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen oder über ein Ringkohlenstoffatom verknüpften heterocyclischen mono- oder bi-

cyclischen Arylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, wobei Substituenten eines Arylrestes jeweils gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, z. B. Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, Niederalkanoylaminoniederalkyl, Niederalkoxycarbonylaminoniederalkyl, oder Niederalkenyl, Niederalkinyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy oder Mercapto, z. B. Hydroxy, Niederalkoxy, Hydroxyniederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Niederalkylthioniederalkoxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkanoylniederalkoxy, Niederalkenyl, Niederalkinyl, oder Halogen, Acyl, z. B. Niederalkanoyl, gegebenenfalls verestertes Carboxy wie Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Cyan, Nitro und/oder gegebenenfalls substituiertes, wie acyliertes Amino, z. B. Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino, Ureido, 3-Niederalkylureido oder 3-Cycloalkylureido sind, als Racematgemische, Racemate, optische Antipoden oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare nichttoxische Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I unter Verwendung neuer Zwischenprodukte der Formel II, worin R einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen, mono- oder bicyclischen, oder über ein Ringkohlenstoffatom an das Schwefelatom gebundenen heterocyclischen monocyclischen Arylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern oder einen gegebenenfalls durch einen gegebenenfalls substituierten mono- oder bicyclischen carbocyclischen oder über ein Ringkohlenstoffatom verknüpften heterocyclischen monocyclischen Arylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern substituierten Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Niederalkinylrest darstellt, wobei Substituenten eines Arylrestes jeweils gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, z. B. Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Halogenniederalkyl, oder Niederalkenyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy oder Mercapto, z. B. Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkenyl, oder Halogen, Acyl, z. B. Niederalkanoyl, gegebenenfalls verestertes Carboxy wie Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Cyan, Nitro, gegebenenfalls substituiertes, wie acyliertes Amino, z. B. Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino sind, als Racematgemische, Racemate, optische Antipoden oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I unter Verwendung neuer Zwischenprodukte der Formel II, worin R einen gegebenenfalls substituierten mono- oder bicyclischen carbocyclischen, oder über ein Ringkohlenstoffatom an das Schwefelatom gebundenen, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom und gegebenenfalls 1 bis 2 weitere Stickstoffatome als Ringglieder enthaltenden Heteroarylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern, oder einen gegebenenfalls durch einen gegebenenfalls substituierten mono- oder bicyclischen carbocyclischen, oder über ein Ringkohlenstoffatom verknüpften, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom und gegebenenfalls 1 bis 2 weitere Stickstoffatome als Ringglieder enthaltenden heterocyclischen Arylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern substituierten Niederalkyl- oder Niederalkenylrest darstellt, wobei Substituenten eines Arylrestes jeweils gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, z. B. Niederalkyl, Halogenniederalkyl, oder Niederalkenyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes

Hydroxy, z. B. Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkenyl, oder Halogen, Acyl, z. B. Niederalkanoyl, gegebenenfalls verestertes Carboxy wie Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl,

5 Cyan, Nitro, gegebenenfalls substituiertes, wie acyliertes Amino, z. B. Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino sind, als Racematgemische, Racemate, optische Antipoden oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nichttoxische Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I unter Verwendung neuer Zwischenprodukte der Formel II, worin R einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder einen gegebenenfalls substituierten, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder enthaltenden Heteroarylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern oder einen gegebenenfalls durch einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder enthaltenden Heteroarylrest mit 5 bis 6 Ringgliedern substituierten Niederalkylrest darstellt, wobei Substituenten eines Arylrestes gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, z. B. Niederalkyl, Halogenniederalkyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, z. B. Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Halogen, Acyl, z. B. Niederalkanoyl, gegebenenfalls verestertes Carboxy, wie Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Cyan, gegebenenfalls substituiertes, wie acyliertes Amino, z. B. Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino sind, als Racematgemische, Racemate, optische Antipoden oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I unter Verwendung neuer Zwischenprodukte der Formel II, worin R gegebenenfalls durch Niederalkyl wie Methyl, Halogenniederalkyl wie Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy wie Methoxy, Halogen wie Chlor, Niederalkanoyl wie Acetyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Cyan, Amino, Niederalkanoylamino wie Acetylamino oder Niederalkoxycarbonylamino wie Methoxycarbonylamino substituiertes Phenyl oder im Phenylteil gegebenenfalls entsprechend substituiertes Phenylniederalkyl, wie Benzyl, oder Niederalkyl, wie Methyl bedeutet, als Racematgemische, Racemate, optische Antipoden oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I unter Verwendung des 1-[2-(3-Phenylsulfinyl-propoxy)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanols der Formel II als Racemat, optische Antipoden oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nichttoxische Säureadditionssalze davon.

Salze, wie Säureadditionssalze und in erster Linie pharmazeutisch verwendbare nicht-toxische Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel II sind z. B. solche mit anorganischen Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z. B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Hydroxymalein-, Brenztrauben-, Fumar-, Benzoe-, 4-Aminobenzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, Embon-, Methansulfon-, Äthansulfon-, 2-Hydroxyäthansulfon-, Äthylensulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon- oder Sulfanilsäure, oder mit anderen sauren organischen Stoffen, wie Ascorbinsäure.

Die neuen Verbindungen der Formel II können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine pharmakologisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z. B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen und anorganisch oder organisch, fest oder flüssig sein können. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Lactose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycerin, und/oder Schmiermitteln, z. B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z. B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z. B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel enthalten. Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z. B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z. B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z. B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1 bis 100%, insbesondere von etwa 1 bis etwa 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand, abhängen. So liegen die täglich in einer oder mehreren, vorzugsweise höchstens 4 Einzeldosen zu verabreichenden Dosen bei oraler Applikation an Warmblüter für β -Rezeptoren-Blocker der Formel II von etwa 70 kg vorzugsweise zwischen etwa 0,040 und etwa 0,3 g.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Eine Lösung von 0,55 g 1-[2-(3-Phenylsulfinyl-propoxy)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol in 20 ml Xylol wird 18 Stunden bei einer Temperatur von 130 bis 140° unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung 2mal mit je 10 ml 1n. Salzsäure extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte werden mit 3 ml konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit je 20 ml Äther 2mal extrahiert. Durch Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockne erhält man 1-(2-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol als bräunliches Öl, welches

kristallin erstarrt; nach Umkristallisieren aus Äther schmilzt das Produkt bei 77 bis 79°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) In eine Lösung von 0,23 g Natrium in 25 ml absolutem Äthanol werden 2,25 g 1-(2-Hydroxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol gegeben. Nach erfolgter Lösung werden 2,54 g 3-Phenylthio-propylbromid zugefügt und das Reaktionsgemisch 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand zwischen 50 ml Äther und 25 ml 1n. Salzsäure verteilt. Die saure wässrige Phase wird abgetrennt, mit 2n. Natronlauge alkalisch gestellt und das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Aus der Ätherlösung erhält man nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen das 1-[2-(3-Phenylthio-propoxy)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol als Öl, welches allmählich kristallin erstarrt; es schmilzt nach Umkristallisation aus wenig Isopropylamino-2-propanol bei 74 bis 75°.

b) 0,93 g 1-[2-(3-Phenylthiopropoxy)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol werden in 20 ml Eisessig gelöst und hierauf mit 0,26 ml Wasserstoffperoxyd (30%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei 20 bis 30° gerührt und dann – nach negativer Peroxid-Probe – im Vakuum bei max. 45° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 10 ml 2n. Natronlauge und 20 ml Äther verteilt und aus der Ätherlösung nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdampfen zur Trockne das 1-[2-(3-Phenylsulfinylpropoxy)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol als klares farbloses Öl erhalten. Es erstarrt nach einiger Zeit kristallin und bildet ein neutrales Fumarat, welches bei 110 bis 117° schmilzt (aus Isopropanol).

Beispiel 2

Tabletten, enthaltend 20 mg an aktiver Substanz, werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:

Zusammensetzung

1-[2-(3-Phenylsulfinyl-propoxy)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol-fumarat	20 mg
Weizenstärke	60 mg
Milchzucker	50 mg
Kolloidale Kieselsäure	5 mg
Talk	9 mg
Magnesiumstearat	1 mg
	<hr/>
	145 mg

Herstellung

1-[2-(3-Phenylsulfinyl-propoxy)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanolfumarat wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Machenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restlichen Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 145 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.