



12 PATENTSCHRIFT A5

615 162

21 Gesuchsnummer: 16303/77

73 Inhaber:
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (JP)

62 Teilgesuch von: 9936/74

22 Anmeldungsdatum: 17.07.1974

72 Erfinder:
Teiji Kishimoto, Kawanishi (JP)
Hiromu Kochi, Sakai (JP)
Yoshiyuki Kaneda, Osaka (JP)

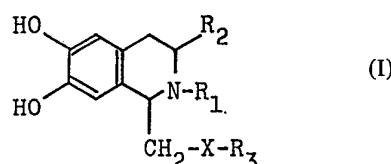
30 Priorität(en): 20.07.1973 JP 48-82004

24 Patent erteilt: 15.01.1980

74 Vertreter:
A. Braun, Basel

54 Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivaten.

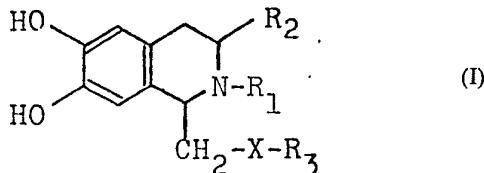
57 Die neuen Tetrahydroisoquinoline der Formel I:



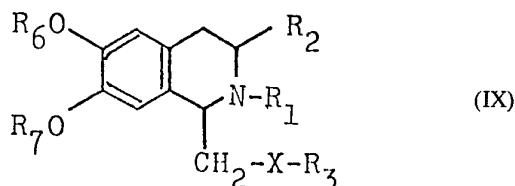
worin R₁ und R₂ Wasserstoff oder Niedrigalkyl, R₃ Mercapto-, Niedrigalkylthio-, Sulfamoyl- und mono- oder disubstituiertes Sulfamoyl-phenyl oder eine heterocyclische Gruppe und X Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, und ihre Salze, werden durch Abspaltung der Schutzgruppe(n) aus einem entsprechend substituierten 6,7-Dihydroxytetrahydroisoquinolin, dessen eine oder beide Hydroxygruppen Schutzgruppen tragen, hergestellt. Die Verfahrensprodukte üben eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur aus; sie können zur Behandlung von spastischen Störungen des Visceralorgans verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkyl, R_3 Phenyl mit mindestens einem Substituenten aus der Gruppe Mercapto, Niedrigalkylthio, Sulfamoyl und mono- oder disubstituiertes Sulfamoyl oder eine heterocyclische Gruppe und X -O- oder -S- bedeuten, und der pharmazeutisch verträglichen Salze derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und eines der Symbole R_6 und R_7 eine Schutzgruppe für Hydroxy und das andere Wasserstoff oder eine Schutzgruppe für Hydroxy bedeuten, oder ein Salz davon, einer Reaktion zur Entfernung der Hydroxy-Schutzgruppe unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I R_1 und R_2 beide Wasserstoff, R_3 eine ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die durch Niedrigalkyl substituiert sein kann, eine ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit einem Schwefelatom, eine ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit einem Schwefelatom und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die durch Niedrigalkyl substituiert sein kann, eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe mit einem Schwefelatom und 1 bis 2 Stickstoffatomen oder eine gesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit einem Sauerstoffatom, die durch Oxo substituiert ist, und X -S- bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 eine ungesättigte 6gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 2 Stickstoffatomen, eine ungesättigte 5gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 3 Stickstoffatomen, die durch Niedrigalkyl substituiert ist, eine ungesättigte 5gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 4 Stickstoffatomen, die durch Niedrigalkyl substituiert ist, eine ungesättigte 5gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit einem Schwefelatom, eine ungesättigte 5gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit einem Schwefelatom und 2 Stickstoffatomen, die durch Niedrigalkyl substituiert sein kann, eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe mit einem Schwefelatom und einem Stickstoffatom oder eine gesättigte 5gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit einem Sauerstoffatom, substituiert durch Oxo, bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 Pyrimidinyl, durch Methyl substituiertes Triazolyl, durch Methyl substituiertes Tetrazolyl, Thienyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiadiazolyl, Benzothiazolyl oder durch Oxo substituiertes Tetrahydrofuryl bedeutet.

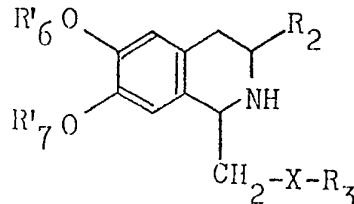
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl bedeutet, und ihr Hydrochlorid und Hydrobromid.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 2-Thienyl bedeutet, und ihr Hydrochlorid.

7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl bedeutet, für ihr Dihydrochlorid.

8. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 2-Benzothiazolyl bedeutet, und ihr Hydrochlorid.

9. Verfahren nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 in welcher R_2 , R_3 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, eines der Symbole R_6 und R_7 Niedrigalkyl und das andere Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten, oder einem Salz derselben, die Niedrigalkylgruppe oder Niedrigalkylgruppen abspaltet.

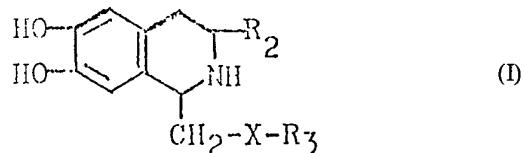
25 10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen durch Umsetzung mit einer Säure in entsprechende Salze überführt.

30 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivaten und ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen, die eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur aufweisen und in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können.

Es war bereits bekannt, dass verschiedene Isochinolinderivate auf die glatte Muskulatur eine relaxierende Wirkung ausüben. Beispielsweise werden im südafrikanischen Patent Nr. 71/8331 in 1-Stellung durch eine Phenyloxymethyl- oder Phenylthiomethylgruppe substituierte 6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline mit solchen muskelrelaxierenden Eigenschaften beschrieben. Ferner werden im US-Patent Nr. 3 378 561 1-Arylthioäthyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,3,4,6-tetrahydroisochinoline offenbart, welche als Analgetica und

45 Muskelrelaxantien verwendet werden können.

Die nach dem Verfahren der Erfindung erhältlichen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate können durch die allgemeine Formel dargestellt werden



worin bedeuten:

R_1 und R_2 jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkyl, R_3 Phenyl mit mindestens einem Substituenten aus der Gruppe Mercapto, Niedrigalkylthio, Sulfamoyl und mono- oder disubstituiertes Sulfamoyl oder eine heterocyclische Gruppe und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom.

Der hier verwendete Ausdruck Niedrigalkyl bedeutet eine Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen; bevorzugt werden solche Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für Niedrigalkyl sind solche mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl oder dergleichen, und be-

vorzugte Beispiele sind solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere solche mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

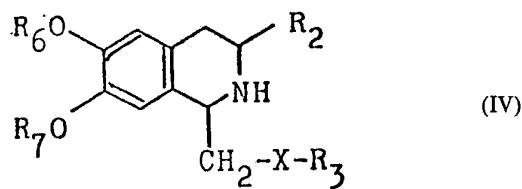
Geeignete Beispiele für Niedrigalkylthio sind solche mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Äthylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, t-Butylthio, Pentylthio, Hexylthio oder dergleichen, und bevorzugt sind solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere solche mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für mono- oder disubstituiertes Sulfonyl sind z.B. Mono- oder Diniedrigalkylsulfamoyl (wie Methylsulfamoyl, Äthylsulfamoyl, Dimethylsulfamoyl oder Diäthylsulfamoyl) und dergleichen.

Beispiele für die heterocyclische Gruppe sind aromatische, gesättigte oder ungesättigte, mono- oder polycyclische heterocyclische Gruppen, die mindestens ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und dergleichen enthalten. Geeignete Beispiele für heterocyclische Gruppen sind ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die ein Schwefelatom enthalten (z.B. Thienyl), ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppen, die ein Schwefelatom enthalten (z.B. Benzothienyl), ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die ein Sauerstoffatom enthalten (z.B. Furyl, Pyranyl, 5,6-Dihydro-2H-pyranyl), gesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die ein Sauerstoffatom enthalten (z.B. Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl), ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppen, die ein Sauerstoffatom enthalten (z.B. Isobenzofuranyl, Chromenyl, oder Xanthenyl), ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die 1 bis 4 Stickstoffatome enthalten (z.B. 2H-Pyrrolyl, 3H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Diazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl), gesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die 1 bis 2 Stickstoffatome enthalten (z.B. Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidyl oder Piperazinyl), ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppen, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthalten (z.B. Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzotriazolyl oder Benzimidazolyl), ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die ein Sauerstoffatom und 1 bis 3 Stickstoffatome enthalten (z.B. Oxazolyl, Isooxazolyl oder Oxadiazolyl), gesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die 1 bis 2 Sauerstoffatome und 1 bis 2 Stickstoffatome enthalten (z.B. Sydnonyl), ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppen, die ein Sauerstoffatom und 1 bis 2 Stickstoffatome enthalten (z.B. Benzoazolyl oder Benzo(dia)diazolyl), ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppen, die ein Schwefelatom und 1 bis 3 Stickstoffatome enthalten (z.B. Thiazolyl, Isothiazolyl oder Thiadiazolyl), ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppen, die ein Schwefelatom und 1 bis 2 Stickstoffatome enthalten (z.B. Benzothiazolyl oder Benzothiadiazolyl) und dergleichen, und die oben angegebenen heterocyclischen Gruppen können einen oder mehrere geeignete Substituenten in irgendeiner geeigneten Position des heterocyclischen Ringes aufweisen, wobei es sich bei dem Substituenten beispielsweise um Niedrigalkyl (wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl oder Hexyl), um Niedrigalkylthio (z.B. Methylthio, Äthylthio, Propylthio, Isopropylthio oder Butylthio), Aryl (z.B. Phenyl, Toluyl oder Xylyl), Oxo und dergleichen handeln kann.

Gegenstand der Erfindung ist also ein Verfahren zur Herstellung der neuen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate der Formel I, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

5



worin R₁, R₂, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen 10 haben und eines der Symbole R₆ und R₇ eine Schutzgruppe für Hydroxy und das andere Wasserstoff oder eine Schutzgruppe für Hydroxy bedeuten, oder ein Salz davon einer Reaktion zur Entfernung der Hydroxy-Schutzgruppe unterwirft.

Beispiele für geeignete Schutzgruppen für Hydroxy in dem

- 15 Ausdruck «geschütztes Hydroxy» sind beliebige übliche Schutzgruppen für Hydroxy, wie Acyl (z.B. Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethylbenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-20 benzyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, 3-Jodpropoxycarbonyl, 2-Furfuryloxycarbonyl, 1-Adamantyloxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, 8-Chinolylloxycarbonyl, Methansulfonyl, Benzosulfonyl, p-Toluolsulfonyl, Formyl, Acetyl, Benzoyl, Toluoyl, Phenylacetyl, Trifluoracetyl oder Phenoxyacetyl), Niedrigalkyl (wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl), Allyl, Aryl (wie Phenyl, Toluyl, Xylyl oder Naphthyl), Ar(niedrig)alkyl (wie Benzyl, Phenäthyl oder Trityl), Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, 2-Nitrophenylthio, 2,4-Dinitrophenylthio und dergleichen, und dazu gehört auch der Fall, dass R₄ und R₅ miteinander vereinigt werden unter Bildung von Niedrigalkylenoxy (wie z.B. Methylendioxy oder Äthylendioxy).

- 25 35 Beispiele für geeignete Salze der Verbindung der Formel IX sind solche mit anorganischen Säuren, z.B. das Hydrochlorid, Sulfat oder Hydrobromid, und organische Säuren, z.B. das Acetat, Pecrat, Maleat oder Tartrat.

Die Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppen wird auf

- 40 45 an sich bekannte übliche Weise durchgeführt, beispielsweise durch Hydrolyse oder katalytische Reduktion der Verbindung der Formel IX oder eines Salzes davon. Es ist jedoch klar, dass die Reaktionsbedingungen zur Entfernung der Schutzgruppen variieren können in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Schutzgruppen. Wenn es sich bei den Schutzgruppen beispielweise um Gruppen, wie Benzyl, Benzyloxycarbonyl, substituiertes Alkoxy carbonyl, Adamantyloxycarbonyl, Trityl, Methoxymethyl, substituiertes Phenylthio oder dergleichen handelt, können die Schutzgruppen durch Hydrolyse entfernt 50 werden, die in der Weise durchgeführt wird, dass man die Verbindung der Formel IX oder ein Salz davon mit Wasser behandelt, vorzugsweise in Gegenwart einer Säure, wie Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure oder dergleichen. Die Hydrolyse 55 kann auch in einem Lösungsmittel, wie z.B. einem hydrophilen organischen Lösungsmittel, durchgeführt werden. Wenn es sich bei den Schutzgruppen beispielweise um Gruppen, wie Benzyloxycarbonyl, substituiertes Benzyloxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, Benzyl, Trityl oder dergleichen, handelt, können die Schutzgruppen durch katalytische Reduktion entfernt werden, die auf an sich bekannte übliche Weise in Gegenwart eines üblichen Katalysators, wie Palladiumkohle oder dergleichen, durchgeführt wird. Wenn es sich bei der Schutzgruppe um Trifluoracetyl 60 handelt, kann sie leicht dadurch entfernt werden, dass man die Verbindung der Formel IX oder ein Salz davon mit einer wässrigen alkalischen Lösung, z.B. einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung, behandelt. Es kann auch jedes andere übliche

Verfahren zur Entfernung der Schutzgruppe an der Hydroxygruppe angewendet werden.

Abgesehen von den vorstehenden Angaben wird die Reaktion zur Entfernung für den Fall, dass es sich bei der Schutzgruppe um Niedrigalkyl handelt, nachfolgend näher erläutert.

Die Reaktion zur Entfernung von Niedrigalkylschutzgruppen an der Hydroxygruppe kann durch das folgende Reaktionsschema dargestellt werden



worin R_1 , R_2 und X wie oben definiert sind, R_3'' Phenyl mit mindestens einem Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Halogen(niedrig)alkyl, Mercapto, Nitro, Amino, mono- oder disubstituiertes Amino, Niedrigalkylthio, Niedrigalkoxy, Niedrigalkylenoxy, Aryl, Aryloxy, Acyloxy, Ar(niedrig)alkyloxy, Sulfamoyl, mono- oder disubstituiertes Sulfamoyl und Niedrigalkylenoxy oder eine heterocyclische Gruppe, R_3''' Phenyl mit mindestens einem Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Halogen(niedrig)alkyl, Mercapto, Nitro, Amino, mono- oder disubstituiertes Amino, Niedrigalkylthio, Aryl, Aryloxy, Sulfamoyl und mono- oder disubstituiertes Sulfamoyl oder eine heterocyclische Gruppe und einer der Reste R_6' und R_7' Niedrigalkyl und der andere Wasserstoff oder Niedrigalkyl oder R_6' und R_7' gemeinsam einen Niedrigalkylenrest bedeuten.

Die Verbindung der Formel X oder ein Salz davon wird einer Reaktion zur Umwandlung von Niedrigalkoxy in Hydroxy unterworfen unter Bildung der Verbindung der Formel I".

Geeignete Salze der Verbindungen der Formel X sind solche, wie sie für die Verbindung der Formel IX angegeben sind.

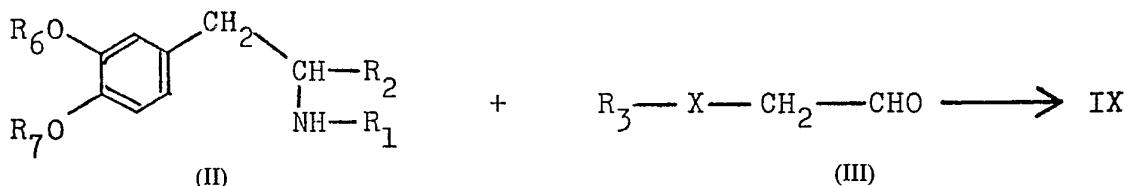
Zur Erzielung der Umwandlung von Alkoxy für R_6' und/oder R_7' der Verbindung der Formel X in Hydroxy können erfahrungsgemäß alle Verfahren angewendet werden, wie sie üblicherweise zur Umwandlung von Alkoxy in Hydroxy angewendet werden. Zu den Verfahren gehören beispielsweise ein Verfahren unter Verwendung einer Säure (wie Chlorwasser-

stoffsäure oder Bromwasserstoffsäure), eines Bortrihalogenids (wie Bortrichlorid oder Bortribromid), von Aluminiumchlorid, Pyridinhydrochlorid, Lithiumjodid, Lithium-tert.-butylsulfid und einer Mischung davon und dergleichen, und wenn diese in der erfahrungsgemäßen Reaktion in flüssiger Form verwendet werden, kann die Umsetzung ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Häufig wird Methylenchlorid als Lösungsmittel verwendet, es können aber auch beliebige andere Lösungsmittel erfahrungsgemäß verwendet werden, welche die erfahrungsgemäße Reaktion nicht nachteilig beeinflussen.

Bezüglich der Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Beschränkung und sie wird in geeigneter Weise in Abhängigkeit von der Art der Reagenzien, der Lösungsmittel und der gleichen ausgewählt.

Nach der Reaktion zur Überführung der Verbindungen der Formel X in die Verbindung der Formel I" kann die Verbindung der Formel I" wirtschaftlicher hergestellt werden, da zur Herstellung der Verbindung der Formel X billige und handelsübliche Ausgangsmaterialien, wie z.B. Vanillin, so wie sie sind ohne vorherige Modifikation verwendet werden können.

Unter den Ausgangsverbindungen, die in der Entfernung reaktion verwendet werden können, sind die Verbindungen der Formel IX und einige der Verbindungen der Formel X neu und die anderen Verbindungen der Formel X sind bekannt, beispielsweise aus «Collection of Czechoslovakian Chemical Communication», Band 32 (1967), Seite 1197, und sie können nach dem darin beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die neuen Ausgangsverbindungen können beispielsweise hergestellt werden durch Ringschluss einer Phenäthylaminoverbindung gemäß folgendem Reaktionsschema:



In diesen Formeln haben R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 und X die oben angegebenen Bedeutungen.

Die Ringschlussreaktion wird in der Weise durchgeführt, dass man die Verbindung der Formel II oder ein Salz davon mit der Aldehydverbindung der Formel III oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt.

Beispiele für geeignete Salze der Verbindung der Formel II sind anorganische Säuresalze (z.B. das Hydrochlorid, Sulfat oder Hydrobromid) und organische Säuresalze (z.B. das Acetat, Picrat, Maleat oder Tartrat).

Zu reaktionsfähigen Derivaten der Aldehydverbindung der Formel III gehören alle Verbindungen, die in die Verbin-

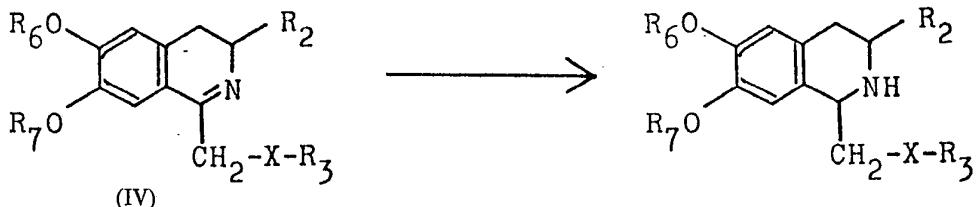
dung der Formel III umwandelbar sind unter den Reaktionsbedingungen des Ringschlussverfahrens, die eine freie Formylgruppe tragen, und Verbindungen mit einer äquivalenten Umwandelbarkeit in Verbindungen der Formel III in dieser Reaktion. Geeignete Beispiele für solche reaktionsfähigen Derivate sind (a) Derivate an der Formylgruppe der Verbindung der Formel III, wie z.B. das Acetal, Hemiacetal, Hydrat(diol), mono- oder diacylierte Diol, Thioacetal, Hemithioacetal, die Schiff'sche Base, das Oxim, das Semicarbazone, das Thiosemicarbazone, das Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Äthoxalyl und dergleichen) oder dergleichen; (b) Verbindungen, in denen die Formylmethyleengruppe der Aldehydverbindung der Formel III in Form von 2-Acyloxyvinyl (z.B. 2-Acetoxyvinyl oder 2-Propionyloxyvinyl), 2-Niedrigalkoxyvinyl (z.B. 2-Methoxyvinyl, 2-Äthoxyvinyl, 2-Propoxyvinyl oder 2-Isopropoxyvinyl), 2-Niedrigalkylthiovinyl (z.B. 2-Methylthiovinyl, 2-Äthylthiovinyl oder 2-Propylthiovinyl), 2-Aminovinyl vorliegt, und (c) Verbindungen, in denen ein Wasserstoffatom an der Methylengruppe, die der Formylgruppe benachbart ist, der oben angegebenen Verbindung (a) oder (b) durch den Rest Z substituiert ist (worin Z Carboxy oder ein Derivat davon bedeutet).

Geeignete Beispiele für Derivate an der Carboxygruppe für Z sind alle aktiven und inaktiven Ester, wie z.B. ein gesättigter oder ungesättigter, cyclischer oder acyclischer Alkylester (wie Methylester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, t-Butylester, Cyclohexylester, Cycloheptylester, Vinylester, 1-Propenylester, 2-Propenylester oder 3-Butenylester); ein Arylester (wie Phenylester, Xylylester, Tolyester oder

Naphthylester); ein Aralkylester (wie Benzylester oder Phenäthylester) oder dergleichen; alle Säureamide, wie z.B. Amid, N-Niedrigalkylsäureamid (wie N-Methylsäureamid oder N-Äthylsäureamid); N-Phenylsäureamid; ein N,N-Di(niedrigalkyl)säureamid (wie N,N-Dimethylsäureamid, N,N-Diäthylsäureamid oder N-Äthyl-N-methylsäureamid); und andere Säureamide mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol oder dergleichen; sowie Säureanhydride, wie z.B. ein gemischtes Anhydrid mit Dialkylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenierter Phosphorsäure, Dialkyl-phosphoriger Säure, schwefliger Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Alkylkohlsäure, einer aliphatischen Carbonsäure (wie Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbutansäure oder Chloressigsäure) oder einer aromatischen Carbonsäure (z.B. Benzoësäure) oder ein symmetrisches Säureanhydrid.

Die Ringschlussreaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Säure durchgeführt. Beispiele für geeignete Säuren sind anorganische Säuren (wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Bromwasserstoffsäure) und organische Säuren (wie Essigsäure, Propionsäure oder Picrinsäure). Die Umsetzung wird in der Regel mit oder ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung oder Erhitzen durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Methanol, Äthanol, n-Butanol, Wasser, Benzol, Chloroform, Dioxan und dergleichen.

Eine andere Möglichkeit zur Herstellung der Ausgangsprodukte der Formel IX besteht in der Reduktion entsprechender 3,4-Dihydroisochinolinderivate. Dieses Reduktionsverfahren kann durch das folgende Reaktionsschema dargestellt werden



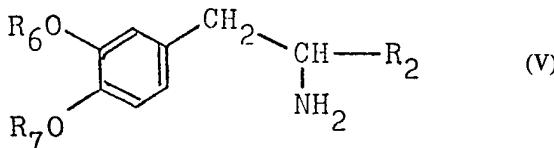
⁴⁰ worin R₂, R₃, R₆, R₇ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Reduktion kann mit dem 3,4-Dihydroisochinolin selber oder mit einem Salz davon erfolgen.

Beispiele für geeignete Salze der Verbindung der Formel IV sind solche, wie sie für die Verbindung der Formel II in ⁴⁵ dem oben genannten Ringschlussverfahren angegeben sind.

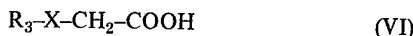
Zur Durchführung der Reduktion der Verbindung der Formel IV kann ein an sich bekanntes übliches Verfahren angewendet werden, beispielsweise die katalytische Reduktion, die Reduktion mit einem Reduktionsmittel, wie z.B. einem Alkalimetallaluminiumhydrid oder einem Alkalimetallborhydrid, und die Reduktion mit einer Säure und einem Metall. Selbstverständlich variiert die angewendete Reduktionsmethode in Abhängigkeit von der Art der in der Praxis verwendeten Ausgangsverbindungen der Formel IV. Die katalytische Reduktion wird auf übliche Weise durchgeführt unter Verwendung eines üblichen Katalysators, wie z.B. Palladiumkohle, Raney-Nickel, Platinoxyd und dergleichen, und sie kann auch unter zunehmenden Druck durchgeführt werden. Die Reaktion unter Verwendung eines Alkalimetallaluminiumhydrids wird auf übliche Weise in einem Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Di-butyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder dergleichen, durchgeführt. Beispiele für geeignete Alkalimetallaluminiumhydride sind ein Alkalimetallaluminiumhydrid (wie Lithiumaluminimumhydrid oder Natriumaluminimumhydrid) und ein Erdalkalimetallaluminiumhydrid (wie Calciumaluminimumhydrid oder Magnesiumaluminimumhydrid). Die Reaktion unter Verwendung einer Säure und eines Metalls wird auf übliche Weise durchgeführt unter Verwendung einer Säure, wie z.B. Chlor-

wasserstoffsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und dergleichen, und eines Metalls, wie Eisen, Zink, Zinn oder dergleichen. Die Reaktion unter Verwendung eines Alkalimetallborhydrids wird ebenfalls auf übliche Weise in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Äthan, Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen, durchgeführt. Beispiele für geeignete Alkalimetallborhydride sind ein Alkalimetallborhydrid (wie Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid) und ein Erdalkalimetallborhydrid (wie Magnesiumborhydrid oder Calciumborhydrid).

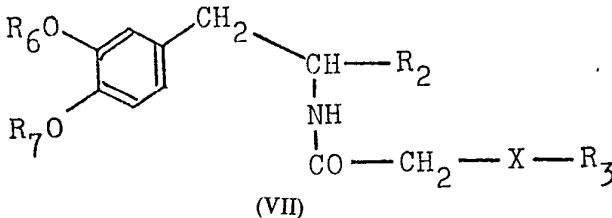
Die Ausgangsverbindung der Formel IV, die neu ist, kann hergestellt werden beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit der Verbindung der allgemeinen Formel



oder eines reaktionsfähigen Derivates derselben an der Carboxylgruppe und anschliessende Behandlung der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem Dehydratisierungsmittel.

Die Verfahrensprodukte der Formel I können mit einer Säure, wie z.B. einer anorganischen Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure) oder einer organischen Säure (wie Essigsäure, Weinsäure oder Piocrinsäure), in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze übergeführt werden.

Die neuen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate der Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze weisen eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur, insbesondere auf vaskuläre und viscerale glatte Muskeln auf. Dementsprechend weisen sie eine vasodilatorische, eine Intestinalkontraktion hemmende und eine Blasenkontraktion hemmende Wirkung auf, sie besitzen eine geringere bronchiendilatorische Aktivität und eignen sich als vasodilatorische, die Intestinalkontraktion hemmende und die Blasenkontraktion hemmende Agentien. Die erfundungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze davon können deshalb als Medikament für die Behandlung von spastischen Störungen der Visceralorgane, wie z.B. einer Colonreizbarkeit, einer chronischen Cholezystitis und dergleichen, verwendet werden.

Die neuen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate der Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können nach üblichen Methoden unter Anwendung konventioneller Einheitsdosierungstypen oder unter Verwendung konventioneller pharmazeutischer Träger verabreicht werden, wobei sie eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur von Haustieren ausüben. Sie können in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche sie in Mischung mit einem pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial enthalten, das sich für die enterale oder parenterale Verabreichung eignet. Die orale Verabreichung unter

Verwendung von Tabletten, Kapseln oder in flüssiger Form, z.B. in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen, ist besonders vorteilhaft. Wenn sie zu Tabletten verformt werden, können konventionelle Bindemittel und Disintegrationsmittel, wie sie üblicherweise in therapeutischen Einheitsdosierungen eingesetzt werden, verwendet werden. Beispiele für geeignete Bindemittel sind Glukose, Laktose, Akaziegummi, Gelatine, Mannit, Stärkepaste, Magnesiumtrisilikat und Talk. Beispiele für Disintegrationsmittel sind Maisstärke;

10 Keratin, kolloidales Siliciumdioxyd und Kartoffelstärke. Wenn sie in Form von Flüssigkeiten verabreicht werden, können die üblichen flüssigen Träger verwendet werden.

Die Einheitsdosierung oder die therapeutisch wirksame Menge der erfundungsgemässen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze für Menschen kann innerhalb breiter Grenzen, beispielsweise von 0,01 bis etwa 100 mg variieren. Die obere Grenze ist nur durch den gewünschten Wirkungsgrad und wirtschaftliche Erwägungen bestimmt. Bei der oralen Verabreichung werden vorzugsweise etwa 1 bis etwa 100 mg des therapeutischen Agens pro Einheitsdosierung verwendet. Tierversuche haben gezeigt, dass Dosierungen von etwa 0,1 bis etwa 10 mg, die oral dreimal täglich im erforderlichen Masse verabreicht werden, eine bevorzugte Dosierung darstellen. Natürlich kann die Dosierung des jeweils verwendeten therapeutischen Agens beträchtlich variieren, beispielsweise in Abhängigkeit von dem Alter des Patienten und dem gewünschten Grad des therapeutischen Effekts. Jede Einheitsdosierungsform der neuen therapeutischen Verbindungen kann etwa 0,5 bis etwa 99,5 Gew.-% der neuen therapeutischen Agentien, bezogen auf das Gewicht der gesamten Zubereitung, enthalten, wobei der Rest aus üblichen pharmazeutischen Trägern besteht. Unter dem hier verwendeten Ausdruck «pharmazeutischer Träger» sind nicht-therapeutische Materialien zu verstehen, die üblicherweise in Einheitsdosierungen verwendet werden, und dazu gehören Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Bindemittel, Gleitmittel bzw. Schmiermittel, Disintegrationsmittel und Lösungsmittel. Natürlich ist es auch möglich, die neuen therapeutischen Verbindungen, d.h. die reinen Verbindungen, ohne Verwendung eines pharmazeutischen Trägers zu verabreichen. Es ist auch möglich, die neuen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate der Formel I und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze in Form von Mischungen mit anderen Agentien, die als Relaxierungsmittel für die glatte Muskulatur und insbesondere für vaskulär-glatte und viscerale-glatte Muskeln verwendet werden, zu verabreichen.

Die Erfahrung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

50 *Herstellung der Ausgangsverbindungen (1) bis (3)*

- (1) *1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dibenzoyloxy-3,4-dihydroisochinolin*
(i) *N-(3,4-Dibenzoyloxyphenäthyl)-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetamid*

55 Zu einer Suspension von 10 g (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioessigsäure in 100 ml trockenem Benzol wurden eine Lösung von 10,2 g Thionylchlorid in 30 ml trockenem Benzol und 1 Tropfen Dimethylformamid nacheinander bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluss gekocht. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert und man erhielt Kristalle von (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetylchlorid. Zu einer Lösung von 9,3 g 3,4-Dibenzoyloxyphenäthylamin in einer Mischung aus 90 ml trockenem Benzol und 10 ml trockenem Chloroform wurden zuerst 3,66 g Triäthylamin zugegeben und dann wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten unter Rühren und Eiskühlen eine Lösung des oben erhaltenen (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetylchlorids in einer Mischung aus 50 ml tro-

kenem Benzol und 5 ml trockenem Chloroform zugetropft. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde in Chloroform gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit 5%iger Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer verdünnten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde aus Äther umkristallisiert, wobei man 10,7 g N-(3,4-Dibenzoyloxyphenäthyl)-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetamid, F. 110°C, erhielt.

(ii) *1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dibenzoyl-oxy-3,4-dihydroisochinolin*

Eine Mischung aus 9,6 g N-(3,4-Dibenzoyloxyphenäthyl)-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetamid, 3,23 g Phosphoroxychlorid und 100 ml trockenem Acetonitril wurde 2,5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und zu dem Rückstand wurde eine Mischung aus Chloroform und Wasser zugegeben. Die Mischung wurde durch Zugabe einer wässrigen Ammoniaklösung alkalisch gemacht und dann mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Behandeln mit Äther kristallisiert und die Kristalle wurden aus einer Mischung aus Äthylacetat und Äther umkristallisiert und man erhielt 6 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dibenzoyl-oxy-3,4-dihydroisochinolin, F. 146 bis 148°C.

(2) *1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin*

(i) *N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetamid*

Eine Lösung von 10 g (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiosäure und 10,2 g Thionylchlorid in einer Mischung aus 130 ml trockenem Benzol und 1 Tropfen Dimethylformamid wurde 1,5 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und zu dem Rückstand wurde trockenes Benzol zugegeben. Das überschüssige Thionylchlorid wurde durch Eindampfen von Benzol entfernt und man erhielt Kristalle von (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetylchlorid. Eine Lösung des oben erhaltenen Säurechlorids in einer Mischung aus 70 ml trockenem Benzol und 7 ml trockenem Chloroform wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Röhren und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 8,0 g 3,4-Dimethoxyphenäthylamin und 5,80 g Triäthylamin in einer Mischung aus 120 ml trockenem Benzol und 15 ml trockenem Chloroform zugetropft. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur und ausserdem 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und die Lösung wurde nacheinander mit Wasser, 5%iger Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer verdünnten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das zurückbleibende Öl wurde durch Behandeln mit Äther kristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und mit Äther gewaschen unter Bildung von 9,7 g N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetamid. Die Kristalle wurden aus einer Mischung aus Äthylacetat und Äther umkristallisiert und man erhielt farblose Kristalle der gewünschten Verbindung, F. 90 bis 92°C.

(ii) *1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin*

Eine Mischung aus 9 g N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetamid, 4,5 g Phosphoroxychlorid und 90 ml trockenem Acetonitril wurde 3 Stunden und

20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde entfernt und es wurden 100 ml 10%ige Chlorwasserstoffsäure zu dem Rückstand zugegeben. Die Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, unter Eiskühlung durch wässriges Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Die zurückbleibenden Kristalle wurden mit Äther gewaschen und man erhielt 6,6 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin. Die Kristalle wurden aus einer Mischung aus Äthanol und Äther umkristallisiert und man erhielt farblose Kristalle der gewünschten Verbindung, F. 162 bis 164°C.

(3) Zu einer Suspension von 1 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dibenzoyl-oxy-3,4-dihydroisochinolin in 10 ml Methanol wurden 120 mg Natriumborhydrid zugegeben und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurden die ausgefallenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt und mit Methanol gewaschen, wobei man 0,88 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dibenzoyl-oxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin erhielt.

Diese Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert und man erhielt Kristalle, F. 106 bis 108°C.

(4) Zu einer Mischung aus 3,2 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin und 30 ml Äthanol wurden 400 mg Natriumborhydrid zugegeben und die Mischung wurde 2 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde

durch Zugabe von Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Behandeln mit Äther kristallisiert und die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und mit Äther gewaschen, wobei man 2,7 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin erhielt. Die Kristalle wurden aus einer Mischung aus Äthylacetat und Äther umkristallisiert und man erhielt Kristalle der gewünschten Verbindung, F. 96 bis 99°C.

Beispiel 1

(A) Eine Mischung aus 300 mg des in Beispiel 2 (A) hergestellten 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dibenzoyl-oxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins, 3 ml 99%igem Äthanol und 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde 3 Stunden

lang unter Rückfluss gekocht. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert und zu dem Rückstand wurde Äthanol zugegeben. Die Lösung wurde unter verminderter Druck zur Trockne eingeengt und der Rückstand wurde durch Zugabe von Aceton kristallisiert. Die Kristalle wurden aus einer Mischung aus Äthanol und Äther umkristallisiert und man erhielt 220 mg 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 215 bis 216°C (Zers.).

(B) Die folgenden Verbindungen wurden nach einem ähnlichen Verfahren wie in dem obigen Beispiel 1 (A) hergestellt:

(1) 1-(2-Pyrimidinyl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 204 bis 205°C (Zers.).

(2) 1-(5-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 229 bis 231°C (Zers.).

(3) 1-(2-Thienyl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 177 bis 178°C.

(4) 1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 199 bis 201°C (Zers.).

(5) 1-(4-Pyridyl)oxymethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 250 bis 255°C (Zers.).

- (6) 1-(1,2,5-Thiadiazol-3-yl)oxymethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 252°C (Zers.).
- (7) 1-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 234°C (Zers.).
- (8) 1-(2-Benzothiazolyl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 170 bis 172°C.
- (9) 1-(2-Oxotetrahydrofuran-3-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 236 bis 239°C (Zers.).
- (10) 1-(4-Methylthiophenoxy)methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 270°C (Zers.).
- (11) 1-(4-Sulfamoylphenoxy)methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 270°C (Zers.).

Beispiel 2

Nach einer dem vorangehenden Beispiel ähnlichen Arbeitsweise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 1-(4-Methylthiophenoxy)methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 270°C (Zers.).
- 1-(4-Sulfamoylphenoxy)methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 270°C (Zers.).

Beispiel 3

Eine Lösung von 2,4 g Bortribromid in 5 ml trockenem Methylenchlorid wurde bei -60°C zu einer Lösung von 0,5 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in 10 ml trockenem Methylenchlorid zugetropft. Die Reaktionstemperatur wurde über Nacht auf Raumtemperatur erhöht. Zu der Reaktionsmischung wurden unter Eiskühlung 5 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde durch Behandeln mit

Äthanol kristallisiert und die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 0,25 g 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrobromid erhielt. Die Kristalle wurden auf übliche Weise in ihr Hydrochlorid umgewandelt und aus einer Mischung aus Äthanol und Äther umkristallisiert, wobei man farblose Kristalle von 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 215 bis 216°C (Zers.), erhielt.

¹⁰ Nach einem ähnlichen Verfahren wie im obigen Beispiel wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- (1) 1-(2-Pyrimidinyl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 204 bis 205°C (Zers.).
- (2) 1-(5-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 229 bis 231°C (Zers.).

(3) 1-(2-Thienyl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 177 bis 178°C.

- (4) 1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 199 bis 201°C (Zers.).

(5) 1-(4-Pyridyl)oxymethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 250 bis 255°C (Zers.).

- (6) 1-(1,2,5-Thiadiazol-3-yl)oxymethyl-6,7-dihydroxy-

-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 252°C (Zers.).

(7) 1-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-

-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 234°C (Zers.).

(8) 1-(2-Benzothiazolyl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 170 bis 172°C.

- (9) 1-(2-Oxotetrahydrofuran-3-yl)thiomethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid, F. 236 bis 239°C (Zers.).