



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 08 539 T2 2004.12.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 200 409 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 08 539.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/02500**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 942 223.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/02366**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **11.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **25.02.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.12.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 217/04**

**C07D 409/12, A61K 31/47, A61P 25/08**

(30) Unionspriorität:

**9915589 02.07.1999 GB**

(73) Patentinhaber:

**SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,  
GB**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**HARLING, David., John, Harlow, Essex CM19 5AW,  
GB; THOMPSON, Mervyn, Harlow, Essex CM19  
5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE ISOCHINOLINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTICONVULSIVA**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

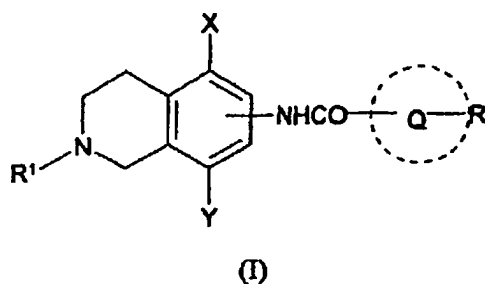
## Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen, Verfahren für deren Herstellung und deren Verwendung als therapeutische Mittel.

**[0002]** Das Dokument aus dem Stand der Technik, Patent 4,022,900 (Marion Laboratories Inc.) der Vereinigten Staaten, offenbart Benzamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline mit anti-hypertensiven Eigenschaften. Die Dokumente aus dem Stand der Technik mit den Veröffentlichungs-Nummern der internationalen Anmeldung WO 97/48683, WO 98/41507, WO 98/41508, WO 97/48683, WO 99/21836 und WO 99/31068 (SmithKline Beecham) offenbaren Isochinolinylbenzamid-Derivate und deren Verwendung als Antikonvulsiva.

**[0003]** Es ist nun überraschend festgestellt worden, dass Carbamid-Verbindungen der nachstehenden Formel (I) antikonvulsive Wirkung besitzen, und man hält sie deshalb für nützlich bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von Angstzuständen, Manie, Depression, Panik-Störungen und/oder Aggression, Störungen im Zusammenhang mit einer Subarachnoidalblutung oder neuralem Schock, den Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Entzug von Abhängigkeit verursachenden Substanzen wie Kokain, Nikotin, Alkohol und Benzodiazepinen, mit Antikonvulsiva behandel- und/oder vorbeugbaren Störungen, wie Epilepsie, einschließlich posttraumatischer Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Psychose, Migräne, zerebraler Ischämie, Alzheimer-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Schizophrenie, zwanghaften Persönlichkeitsstörungen (OCD), neurologischen Defiziten im Zusammenhang mit AIDS, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des 24-Stunden-Rhythmus, Schlaflosigkeit und Narkolepsie), Ticks (z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom), traumatischer Gehirnverletzung, Tinnitus, Neuralgie, insbesondere Trigeminusneuralgie, neuropathischen Schmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs, unangemessener neuronaler Aktivität, die bei Krankheiten wie Diabetes, Multipler Sklerose (MS) und Motoneuronenerkrankung zu Neurodysthesie führt, Ataxie; Muskelsteifheit (Spastizität), Dysfunktion des Temporomandibular-Gelenks und/oder amyotropher Lateralsklerose (ALS).

**[0004]** Die vorliegende Beschreibung beschreibt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon:



wobei:

Q ein monocyclischer oder bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring ist,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom ist oder bis zu drei Substituenten ausgewählt aus einem Halogenatom, NO<sub>2</sub>, CN, N<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, CF<sub>3</sub>S-, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CO-, einem C<sub>1-6</sub>Alkyl-, C<sub>1-6</sub>Alkenyl-, C<sub>1-6</sub>Alkynyl-, C<sub>1-6</sub>Perfluoralkyl-, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>Alkyl-, C<sub>1-6</sub>Alkyl-O-, C<sub>1-6</sub>Alkyl-CO-, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl-O-, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl-CO-, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>Alkyl-O-, C<sub>3-6</sub>Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>Alkyl-CO-, Phenyl-, Phenoxy-, Benzyloxy-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-4</sub>Alkyl-, C<sub>1-6</sub>Alkyl-S-, C<sub>1-6</sub>Alkyl-SO<sub>2</sub>-, (C<sub>1-4</sub>Alkyl)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, (C<sub>1-4</sub>Alkyl)NHSO<sub>2</sub>-, (C<sub>1-4</sub>Alkyl)<sub>2</sub>NCO-, (C<sub>1-4</sub>Alkyl)NHCO- oder CONH<sub>2</sub> oder -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-Rest, worin R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist oder ein C<sub>1-4</sub>Alkylrest und R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, ein C<sub>1-4</sub>Alkyl-, Formyl-, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>Alkyl- oder -COC<sub>1-4</sub>Alkylrest ist oder zwei Reste R<sup>2</sup> zusammen einen carbocyclischen Ring bilden, der gesättigt oder ungesättigt und unsubstituiert oder mit -OH oder =O substituiert ist,

X ein Halogenatom, ein C<sub>1-6</sub>Alkoxy-, C<sub>1-6</sub>Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>Perfluoralkylrest ist und

Y ein Wasserstoffatom, Halogenatom, ein C<sub>1-6</sub>Alkoxy-, C<sub>1-6</sub>Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>Perfluoralkylrest ist, mit der Maßgabe, dass die folgenden Verbindungen ausgeschlossen sind:

N-(5-Iod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-azidobenzamid und

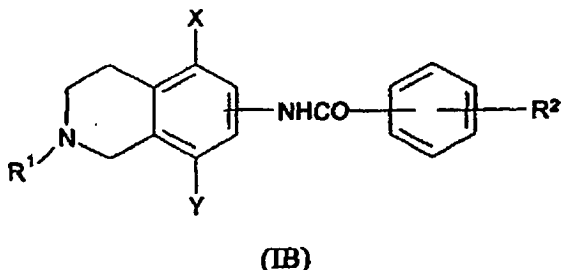
N-(5-Iod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-5-benzoyl-2-methoxybenzamid.

**[0005]** Die Verbindungen dieser Erfindung sind typischerweise (Tetrahydroisochinolin-7-yl)carbamide. Das Ringsystem Q ist typischerweise ein unsubstituierter oder substituierter Phenylrest oder ein unsubstituierter oder substituierter Thiophenylrest. Wenn zwei Reste R<sup>2</sup> einen carbocyclischen Ring bilden, ist dieser typischerweise ein 5-gliedriger Ring und Q kann ein Naphthalin-, Indan- oder Indanon-Ringsystem sein.

**[0006]** Alkylreste der Formel (I), einschließlich Alkylreste, die Teil anderer Komponenten wie einem Alkoxy- oder Acylrest sind, können geradkettig oder verzweigt sein. Phenylreste in R<sup>2</sup>, einschließlich Phenylreste, die Teil anderer Komponenten sind, können unabhängig mit einem oder mehreren Resten, ausgewählt aus einem Halogenatom, einem C<sub>1-6</sub>Alkyl-, C<sub>1-6</sub>Alkoxy- oder C<sub>1-6</sub>Alkylcarbonylrest, substituiert

sein. Geeignete C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-Reste beinhalten einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylrest. Geeignete Halogen-Substituenten beinhalten ein Fluor-, Chlor-, Iod- und Bromatom.

**[0007]** Eine geeignete Gruppe von in dieser Beschreibung beschriebenen Verbindungen besteht aus Verbindungen der Formel (IB):



wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X und Y die hier vorstehend angegebene Bedeutung haben.

**[0008]** In einer ersten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verbindung N-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamid bereit. Nach der Synthese liegt diese Verbindung häufig in Salzform, wie das Hydrochlorid oder Trifluoracetat, vor und solche Salze bilden auch einen Teil dieser Erfindung. Solche Salze können beim Herstellen pharmazeutisch verträglicher Salze verwendet werden. Die Verbindungen und deren Salze können als Solvate, wie Hydrate, erhalten werden und diese bilden auch einen Teil dieser Erfindung.

**[0009]** Die obige Verbindung und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, insbesondere das Hydrochlorid, und pharmazeutisch verträgliche Solvate, insbesondere Hydrate, bilden eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

**[0010]** Die Verabreichung solcher Verbindungen an ein Säugetier kann mittels peroraler, parenteraler, sub-lingualer, nasaler, rektaler, topischer oder transdermalen Anwendung erfolgen.

**[0011]** Eine wirksame Menge zur Behandlung der hier vorstehend beschriebenen Störungen hängt von den üblichen Faktoren ab, wie der Natur und Schwere der behandelten Störungen und dem Gewicht des Säugetiers. Jedoch wird eine Einzeldosis normalerweise 1 bis 1000 mg enthalten, geeigneterweise 1 bis 500 mg, zum Beispiel eine Menge im Bereich von 2 bis 400 mg wie 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 und 400 mg des Wirkstoffs. Einzeldosen werden normalerweise einmal oder mehr als einmal pro Tag verabreicht werden, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Mal am Tag, üblicher 1 bis 4 Mal am Tag, so dass die Gesamttagesdosis für einen 70 kg schweren Erwachsenen normalerweise im Bereich von 1 bis 1000 mg liegt, zum Beispiel 1 bis 500 mg, d. h. im Bereich von

annähernd 0,01 bis 15 mg/kg/Tag, üblicher 0,1 bis 6 mg/kg/Tag, zum Beispiel 1 bis 6 mg/kg/Tag.

**[0012]** Es wird stark bevorzugt, dass die Verbindung der Erfindung in Form einer Einzeldosis-Zusammensetzung, wie einer peroralen Einzeldosis, einschließlich sub-lingualer, rektaler, topischer oder parenteraler (insbesondere intravenöser) Zusammensetzung, angewendet wird.

**[0013]** Solche Zusammensetzungen werden durch Zusammenmischen hergestellt und werden geeigneterweise für perorale oder parenterale Anwendung angepasst, und können als solche in Form von Tabletten, Kapseln, flüssigen Zubereitungen zur peroralen Anwendung, Pulvern, Granulaten, Lutschtabletten, Pulvern zum Auflösen, injizierbaren und infundierbaren Lösungen oder Suspensionen oder Zäpfchen vorliegen. Peroral anwendbare Zusammensetzungen sind bevorzugt, im Besonderen geformte Zusammensetzungen zum Einnehmen, da sie für den allgemeinen Gebrauch praktischer sind.

**[0014]** Tabletten und Kapseln zur peroralen Anwendung werden gewöhnlich als Einzeldosis vorgelegt und enthalten herkömmliche Exzipienten wie Bindemittel, Füllmittel, Verdünnungsmittel, Tablettiermittel, Schmiermittel, Sprengmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Netzmittel. Die Tabletten können gemäß in dem Fachgebiet wohlbekannten Verfahren überzogen werden. Für den Gebrauch geeignete Füllmittel beinhalten Cellulose, Mannit, Lactose und andere ähnliche Mittel. Geeignete Sprengmittel beinhalten Stärke, Polyvinylpyrrolidon und Stärkederivate wie Natriumstärkeglykolat. Geeignete Schmiermittel beinhalten, zum Beispiel, Magnesiumstearat. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Netzmittel beinhalten Natriumlaurylsulfat.

**[0015]** Diese festen Zusammensetzungen zum Einnehmen können mit herkömmlichen Verfahren des Mischens, Abfüllens, Tablettierens oder dergleichen hergestellt werden. Wiederholte Mischvorgänge können verwendet werden, um den Wirkstoff in jenen Zusammensetzungen vollständig zu verteilen, die große Mengen an Füllstoffen benutzen. Solche Arbeitsgänge sind natürlich üblich in dem Fachgebiet.

**[0016]** Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen können in Form von, zum Beispiel, wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder können als trockenes Produkt zum Wiederauflösen in Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor Gebrauch vorgelegt werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Zusätze enthalten wie suspendierende Mittel, zum Beispiel Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder gehärtete Speisefette, Emulgatoren, zum Beispiel Lecithin,

Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum, nicht-wässrige Vehikel (die Speiseöle beinhalten können), zum Beispiel Mandelöl, fraktioniertes Kokosöl, ölige Ester wie Ester mit Glycerin, Propylenglycol oder Ethylalkohol; Konservierungsmittel, zum Beispiel Methyl- oder Propyl p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, und falls gewünscht, herkömmliche Geschmack- oder Farbstoffe. Formulierungen zum Einnehmen beinhalten auch herkömmliche Formulierungen mit verlängerter Freisetzung, wie Tabletten oder Granulate mit magensaft-resistentem Überzug.

**[0017]** Zur parenteralen Anwendung werden flüssige Einzeldosisformen hergestellt, die die Verbindung und ein steriles Vehikel enthalten. Die Verbindung kann, je nach dem Vehikel und der Konzentration, entweder suspendiert oder gelöst vorliegen. Parenterale Lösungen werden normalerweise durch Lösen der Verbindung in einem Vehikel und Sterilfiltrieren, vor dem Abfüllen in ein geeignetes Fläschchen oder eine Ampulle und dem Verschließen, hergestellt. Vorteilhafterweise werden Hilfsstoffe wie ein Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und Puffersubstanzen auch in dem Vehikel gelöst. Um die Stabilität zu erhöhen kann die Zusammensetzung nach dem Abfüllen in das Fläschchen eingefroren und das Wasser unter Vakuum entfernt werden.

**[0018]** Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt, außer dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert statt gelöst wird und dass sie vor Suspendieren in dem sterilen Vehikel mit Ethylenoxid sterilisiert wird. Vorteilhafterweise wird ein grenzflächenaktives Mittel oder ein Netzmittel in die Zusammensetzung eingeschlossen, um eine einheitliche Verteilung der Verbindung der Erfindung zu erleichtern.

**[0019]** Wie allgemein üblich werden die Zusammensetzungen gewöhnlich mit handschriftlichen oder gedruckten Gebrauchsanweisungen für die betreffende medizinische Behandlung versehen.

**[0020]** Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung ferner ein Arzneimittel zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Angstzuständen, Manie, Depression, Panik-Störungen und/oder Aggression, Störungen im Zusammenhang mit einer Subarachnoidalblutung oder neuralem Schock, den Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Entzug von Abhängigkeit verursachenden Substanzen wie Kokain, Nikotin, Alkohol und Benzodiazepinen, mit Antikonvulsiva behandel- und/oder vorbeugbaren Störungen, wie Epilepsie, einschließlich posttraumatischer Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Psychose, Migräne, zerebraler Ischämie, Alzheimer-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Schizophrenie, zwanghaften Persönlichkeitsstörungen (OCD), neurologischen Defiziten im Zusammenhang mit AIDS, Schlafstörungen (ein-

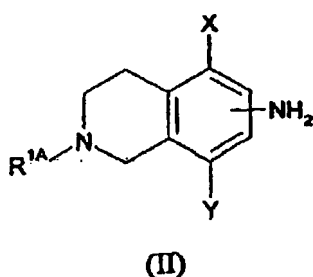
schließlich Störungen des 24-Stunden-Rhythmus, Schlaflosigkeit und Narkolepsie), Ticks (z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom), traumatischer Gehirnverletzung, Tinnitus, Neuralgie, insbesondere Trigeminalneuralgie, neuropathischen Schmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs, unangemessener neuronaler Aktivität, die bei Krankheiten wie Diabetes, Multipler Sklerose (MS) und Motoneuronenerkrankung zu Neurodysthesie führt, Ataxie, Muskelsteifheit (Spastizität), Dysfunktion des Temporomandibular-Gelenks und amyotropher Lateralsklerose (ALS) bereit, das N-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

**[0021]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung von N-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Angstzuständen, Manie, Depression, Panik-Störungen und/oder Aggression, Störungen im Zusammenhang mit einer Subarachnoidalblutung oder neuralem Schock, den Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Entzug von Abhängigkeit verursachenden Substanzen wie Kokain, Nikotin, Alkohol und Benzodiazepinen, mit Antikonvulsiva behandel- und/oder vorbeugbaren Störungen, wie Epilepsie, einschließlich posttraumatischer Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Psychose, Migräne, zerebraler Ischämie, Alzheimer-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Schizophrenie, zwanghaften Persönlichkeitsstörungen (OCD), neurologischen Defiziten im Zusammenhang mit AIDS, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des 24-Stunden-Rhythmus, Schlaflosigkeit und Narkolepsie), Ticks (z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom), traumatischer Gehirnverletzung, Tinnitus, Neuralgie, insbesondere Trigeminalneuralgie, neuropathischen Schmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs, unangemessener neuronaler Aktivität, die bei Krankheiten wie Diabetes, Multipler Sklerose (MS) und Motoneuronenerkrankung zu Neurodysthesie führt, Ataxie, Muskelsteifheit (Spastizität), Dysfunktion des Temporomandibular-Gelenks und amyotropher Lateralsklerose (ALS) bereit.

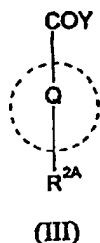
**[0022]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung von N-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon als ein therapeutisches Mittel bereit, im Besonderen zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Angstzuständen, Manie, Depression, Panik-Störungen und/oder Aggression, Störungen im Zusammenhang mit einer Subarachnoidalblutung oder neuralem Schock, den Auswirkungen im Zu-

sammenhang mit dem Entzug von Abhängigkeit verursachenden Substanzen wie Kokain, Nikotin, Alkohol und Benzodiazepinen, mit Antikonvulsiva behandel- und/oder vorbeugbaren Störungen, wie Epilepsie, einschließlich posttraumatischer Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Psychose, Migräne, zerebraler Ischämie, Alzheimer-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Schizophrenie, zwanghaften Persönlichkeitsstörungen (OCD), neurologischen Defiziten im Zusammenhang mit AIDS, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des 24-Stunden-Rhythmus, Schlaflosigkeit und Narkolepsie), Ticks (z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom), traumatischer Gehirnverletzung, Tinnitus, Neuralgie, insbesondere Trigeminalneuralgie, neuropathischen Schmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs, unangemessener neuronaler Aktivität, die bei Krankheiten wie Diabetes, Multipler Sklerose (MS) und Motoneuronenerkrankung zu Neurodysthesie führt, Ataxie, Muskelsteifheit (Spastizität), Dysfunktion des Temporomandibular-Gelenks und/oder amyotropher Lateralsklerose (ALS).

**[0023]** Die vorliegende Beschreibung beschreibt ein Verfahren zur Synthese von Verbindungen der Formel (I) mit der hier vorstehend angegebenen Bedeutung, wobei das Verfahren Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



wobei  $R^{1A}$   $R^1$  oder vorzugsweise einen in  $R^1$  umwandelbaren Rest bedeutet und  $R^1$ , X und Y die hier vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (III) umfasst,



wobei Q die hier vorstehend angegebene Bedeutung hat,

Y eine Abgangsgruppe wie Cl oder OH ist und  $R^{2A}$  ein Wasserstoffatom darstellt oder bis zu drei Substituenten mit der hier vorstehend angegebenen Bedeutung für  $R^2$ , wobei die Reste  $R^{2A}$  unabhängig  $R^2$  oder in  $R^2$  umwandelbare Reste sein können, und, soweit erforderlich, Umwandeln eines Rests  $R^{1A}$

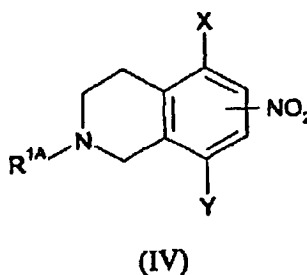
oder  $R^{2A}$  in einen Rest  $R^1$  beziehungsweise  $R^2$ , Umwandeln eines Rests  $R^1$  oder  $R^2$  in einen anderen Rest  $R^1$  oder  $R^2$ , Umwandeln eines Salzes in die freie Base oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Umwandeln einer freien Base in ein pharmazeutisch verträgliches Salz.

**[0024]** Umsetzung einer Verbindung der Formel (III), die ein Säurechlorid ( $Y = Cl$ ) ist, wird direkt zum Hydrochlorid-Salz führen. Geeignete Lösungsmittel beinhalten Ethylacetat oder Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triethylamin. Wenn die Verbindung der Formel (III) eine aromatische Säure ( $Y = OH$ ) ist, können herkömmliche Bedingungen für die Kondensation solcher Säuren mit Aminen verwendet werden, zum Beispiel Umsetzen der Bestandteile in einem Gemisch aus (Dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimid/Hydroxybenzotriazol in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dimethylformamid.

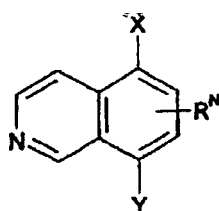
**[0025]** Umwandlungen eines Rests  $R^{1A}$  oder  $R^{2A}$  in einen Rest  $R^1$  oder  $R^2$  treten typischerweise auf, wenn eine Schutzgruppe während der vorstehenden Kupplungsreaktion benötigt wird oder während der Synthese der Reaktanten mit den nachstehend beschriebenen Verfahren. Umwandlung ineinander eines Restes  $R^1$  oder  $R^2$  in einen anderen treten typischerweise auf, wenn eine Verbindung der Formel (I) als die unmittelbare Vorstufe einer anderen Verbindung der Formel (I) verwendet wird, oder wenn es leichter ist, einen komplexeren oder reaktiveren Substituenten am Ende einer Synthesefolge einzuführen.

**[0026]** Die Verbindung der Formel (II), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom oder ein Trifluoracetylrest ist und X und Y beide ein Chloratom sind, kann aus der Verbindung der Formel (II), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom oder ein Trifluoracetylrest ist, X ein Chloratom ist und Y ein Wasserstoffatom ist, durch Umsetzung mit N-Chlormorpholin in Eisessig hergestellt werden.

**[0027]** Die Verbindung der Formel (II), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom oder ein Trifluoracetylrest ist, X ein Chloratom ist und Y ein Wasserstoffatom ist, kann aus der Verbindung der Formel (IV), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom oder ein Trifluoracetylrest ist, X ein Chloratom ist und Y ein Wasserstoffatom ist, durch Reduktion mit Zinn(II)chlorid in konzentrierter Salzsäure hergestellt werden.

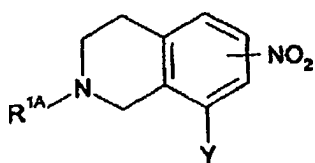


**[0028]** Die Verbindung der Formel (IV), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom oder ein Trifluoracetylrest ist, X ein Chloratom ist und Y ein Wasserstoffatom ist, kann aus der Verbindung der Formel (IV), wobei X ein Iodatome ist und Y ein Wasserstoffatom ist, durch Erhitzen in Gegenwart von Kupfer(I)chlorid in einer inerten Atmosphäre hergestellt werden.



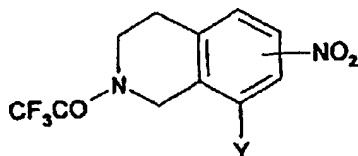
(VII)

**[0029]** Die Verbindung der Formel (IV), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom oder ein Trifluoracetylrest ist, X ein Iodatome ist und Y ein Wasserstoffatom ist, kann aus der Verbindung der Formel (V), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom oder ein Trifluoracetylrest ist und Y ein Wasserstoffatom ist, durch Umsetzung mit N-Iod-succinimid in Trifluormethansulfonsäure hergestellt werden, gemäß dem Verfahren von G. A. Olah et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 3194.



(V)

**[0030]** Die Verbindung der Formel (V), wobei  $R^{1A}$  ein Wasserstoffatom ist und Y ein Wasserstoffatom ist, kann aus der Verbindung der Formel (VI), wobei Y ein Wasserstoffatom ist, durch Hydrolyse mit Kaliumcarbonat in Methanol hergestellt werden.

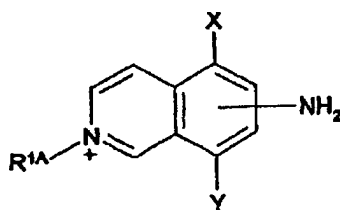


(VI)

**[0031]** Die Verbindung der Formel (VI), wobei Y ein Wasserstoffatom ist, kann durch Umsetzung von N-(Nitrophenyl)ethyltrifluoracetamid und Paraformaldehyd unter sauren Bedingungen mit dem Verfahren von Stokker, Tet. Lett., 1996, 37, 5453 hergestellt werden. N-(Nitrophenyl)ethyltrifluoracetamide können aus ohne weiteres erhältlichen Substanzen durch Umsetzung von Trifluoressigsäureanhydrid mit Lutidin und Nitrophenethylamin-Hydrochlorid hergestellt werden, wie nachstehend in den Beschreibungen veranschaulicht.

**[0032]** Verbindungen der Formel (VII) können auch aus dem korrespondierenden Aminoisochinolin (oder seinem Nitro-Analogon) der Formel (VIII)

hergestellt werden, worin  $R^N$  eine Gruppe  $NH_2$  oder  $NO_2$  ist und X und Y die hier vorstehend angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung mit einer Verbindung  $R^{1A}Z$ , worin Z eine Abgangsgruppe wie ein Halogenatom, insbesondere ein Iodatome oder ein Tosylatrest ist und  $R^{1A}$  ein Benzyl- oder 4-Methoxybenzylrest ist, wodurch eine Zwischenstufe der Formel (VIII)



(VIII)

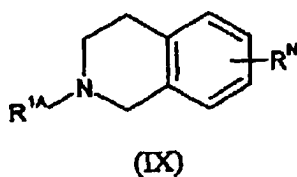
erhalten wird, die reduziert werden kann, zum Beispiel mit Natriumborhydrid, oder hydriert, zum Beispiel mit Wasserstoff und einem Palladium aktivierte Kohle-Katalysator, wodurch ein Tetrahydroisochinolin der Formel (II) erhalten wird. Wenn die Verbindung der Formel (VIII) durch ein Nitroisochinolin ersetzt wird, wird die Nitrogruppe in dem Hydrierungsschritt in eine Aminogruppe umgewandelt.

**[0033]** Wenn das geplante  $R^1$  ein Wasserstoffatom ist, wird das Stickstoffatom des Tetrahydroisochinolin- oder Isochinolinmoleküls vorzugsweise vor dem Kupplungsschritt, der das Carbamid der Formel (I) bildet, herkömmlich geschützt, zum Beispiel mit einem tert.-Butoxycarbonyl-, Trifluoracetyl- oder Benzylrest. Die Verbindung kann unter Standardbedingungen entschützt werden, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure/Methylenchlorid oder Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol, katalytischer Hydrogenolyse.

**[0034]** Amino/Nitro-Isochinoline der Formel (VIII) und die verwendeten Reagenzien sind im Handel erhältlich oder können aus im Handel erhältlichen Substanzen nach herkömmlichen in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

**[0035]** Die Substituenten X und Y können während irgendeinem der obigen Verfahren eingeführt werden, zum Beispiel durch herkömmliche Substitution des aromatischen Rings von Verbindungen der Formel (IV), (V) oder (VIII), oder können an im Handel erhältlichen Ausgangs-Substanzen, verwendbar in den

vorstehend beschriebenen Verfahren, vorhanden sein. Am geeignetsten ist es, wenn die Substituenten X und Y in eine Verbindung der Formel (IX)



eingeführt werden, worin R<sup>N</sup> und R<sup>1A</sup> die hier vorstehend angegebene Bedeutung haben. Zum Beispiel kann X als Halogenatom durch Umsetzung mit einem Halogensuccinimid eingebaut werden oder X = CF<sub>3</sub> kann durch Verdrängung von Iod mit Kupfer(I)trifluoacetat eingeführt werden, wie nachstehend in den Beschreibungen veranschaulicht.

**[0036]** Verbindungen der Formel (III) können durch weitere Substitution von im Handel erhältlichen Benzoesäure- oder Thiophencarbonsäure-Derivaten nach herkömmlichen Verfahren hergestellt werden oder durch Oxidation von korrespondierenden, substituierten Benzylalkoholen. In einer anderen Ausführungsform können Benzoesäuren aus entsprechend substituierten Phenolen hergestellt werden, zum Beispiel durch Bildung des Acetats, Umwandlung in ein Acetophenon und dann in die gewünschte Säure. Beispiele für diese Verfahren sind in WO 98/41507 und WO98/41508 dokumentiert.

**[0037]** Die Synthese von Verbindungen dieser Erfindung wird weiter veranschaulicht durch die folgenden Beschreibungen und das Beispiel.

#### Beschreibung 1

##### N-2-(4-Nitrophenyl)ethyl-trifluoroacetamid

**[0038]** Eine Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (10,6 ml) in Dichlormethan (100 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von 2,6-Lutidin (17,44 ml) und 4-Nitrophenethylamin-Hydrochlorid (15,2 g, 75 mmol) bei 0°C zugetropft. Das Gemisch wurde bei 25°C über Nacht unter Argon gerührt und dann mit verdünnter Citronensäure (× 2), Salzlösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Substanz in der organischen Phase ergab die Titelverbindung D1 als blass-gelben Feststoff (19,04 g).

#### Beschreibung 2

##### 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluoroacetyl-isochinolin

**[0039]** Das Produkt von Beschreibung 1 (2,26 g, 9,15 mmol) und Paraformaldehyd (0,45 g, 14,4 mmol) in Essigsäure (10 ml) und konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15 ml) wurden bei 25°C für 20 Std. gerührt, gemäß dem Verfahren von G. E. Stokker., Tet. Lett., 1996, 37, 5453. Aufarbeiten erbrachte die Titelverbindung D2 als wei-

ßen Feststoff (2,17 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,10 (2H, m), 3,92 (2H, m), 4,85 + 4,92 (2H, 2xs), 7,38 (1H, t), 8,10 (2H, m); m/z (EI): 274 (M<sup>+</sup>)

#### Beschreibung 3

##### 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

**[0040]** Das Produkt von Beschreibung 2 (17,22 g, 63 mmol) wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Kaliumcarbonat (46,6 g) in 10%igem wässrigen Methanol (660 ml) hydrolysiert. Aufarbeiten mit Dichlormethan ergab die Titelverbindung (11 g).

#### Beschreibung 4

##### 5-Iod-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

**[0041]** Das Produkt von Beschreibung 3 (750 mg, 3,9 mmol) und N-Iodsuccinimid (1,13 g) in Trifluormethansulfonsäure (5 ml) wurde bei 25°C über Nacht gerührt, gemäß dem Verfahren von G. A. Olah et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 3194. Das Gemisch wurde vorsichtig in gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen und dann mit Ether (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und Abziehen im Vakuum ergab einen Rückstand. Chromatographie über Kieselgel 60 in 2% Methanol – Dichlormethan ergab die Titelverbindung (650 mg).

#### Beschreibung 5

##### 7-Amino-5-iod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

**[0042]** Eine Lösung des Produkts von Beschreibung 4 (650 mg, 2,14 mmol) in Ethanol (20 ml) bei 50°C wurde mit einer Lösung von Zinn(II)chlorid (1,42 g) in konz. HCl (3 ml) behandelt. Die resultierende gelbe Lösung wurde mit 10%igem wässrigen Natriumhydroxid basisch gemacht und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Flash-Chromatographie über Kieselgel 60 (5% Methanol – Dichlormethan) ergab die Titelverbindung (428 mg, 73%).

#### Beschreibung 6

##### 5-Iod-7-nitro-2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

**[0043]** Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beschreibung 2 nach einem Verfahren, ähnlich wie das von Beschreibung 4, hergestellt. m/z (API<sup>+</sup>): 401 (MH<sup>+</sup>, 45%).

## Beschreibung 7

5-Chlor-7-nitro-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

**[0044]** Das Produkt von Beschreibung 6 (810 mg) in trockenem DMF (15 ml) wurde mit Kupfer(I)chlorid (605 mg) behandelt und bei 125°C unter Argon für 18 Std. erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde dann mit Wasser (× 3), wässriger Natriumthiosulfatlösung, Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Abziehen im Vakuum ergab die Titelverbindung als rotes Harz (519 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,09 (2H, m), 3,96 (2H, m), 4,85, 4,92 (2H, 2s, Rotamere), 7,99 (1H, m), 8,20 (1H, m).

## Beschreibung 8

7-Amino-5-chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

**[0045]** Eine Lösung des Produkts von Beschreibung 7 (2,14 mmol) in Ethanol (20 ml) bei 50°C wurde mit einer Lösung von Zinn(II)chlorid (1,42 g) in konz. HCl (3 ml) behandelt. Die resultierende gelbe Lösung wurde mit 10%igem wässrigen Natriumhydroxid basisch gemacht und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Flash-Chromatographie über Kieselgel 60 (5% Methanol – Dichlormethan) ergab die Titelverbindung.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,84 (2H, m), 3,67 (2H, brs), 3,83 (2H, m), 4,61, 4,67 (2H, 2s, Rotamere), 6,33 (1H, m), 6,65 (1H, m).

## Verfahren 1

N-(5-Chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-5-chlorthiophen-2-carbamid

**[0046]** 5-Chlor-2-thenoensäure (90 mg, 0,55 mmol) und Oxalylchlorid (0,05 ml, 0,6 mmol) in Dichlormethan (2 ml) wurden mit 2 Tropfen DMF behandelt und bei 25°C für 30 Min. gerührt. Abziehen im Vakuum ergab einen Feststoff, der zu einer Lösung von D8 (155 mg, 0,55 mmol) in Dichlormethan (10 ml), das Triethylamin (0,1 ml) enthielt, zugegeben wurde. Nach 20 Std. bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit 1 N HCl (100 ml), Wasser (100 ml), Salzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Abziehen im Vakuum ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (148 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,96 (2H, m), 3,88 (2H, m), 4,73, 4,77 (2H, 2s, Rotamere), 6,95 (1H, d, J = 5 Hz), 7,20–7,60 (3H, m), 7,70 (1H, br); m/z (API<sup>+</sup>): 424,8, 422,9 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## Referenzbeispiel 1

N-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-5-chlorthiophen-2-carbamid

**[0047]** Eine Suspension der Verbindung von Verfahren 2 (148 mg, 0,35 mmol) und Kaliumcarbonat (800 mg, 5,8 mmol) in 20%igem wässrigen Methanol (50 ml) wurde bei 25°C für 18 Std. gerührt. Aufarbeiten, ähnlich wie in Beschreibung 3, ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (68 mg).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2,57 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,81 (2H, s), 7,28 (1H, d, J = 5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 5 Hz), 10,31 (1H, s);

m/z (API<sup>+</sup>): 329,1, 327,1 (MH<sup>+</sup>, 30%).

**[0048]** Das folgende Beispiel wurde mit den zuvor in den Beschreibungen, Synthesen, Verfahren, und Referenzbeispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

## Beispiel 1

N-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamid

**[0049]** <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz), 3,97 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1 Hz);

m/z (API<sup>+</sup>): 365 (MH<sup>+</sup>)

## PHARMAKOLOGISCHE DATEN

## 1. Verfahren des Bindungsassays

**[0050]** WO 92/22293 (SmithKline Beecham) offenbart Verbindungen mit antikonvulsiver Aktivität, einschließlich inter alia der Verbindung trans-(+)-6-Acetyl-4S-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-ol (hier nachstehend als Verbindung A bezeichnet). Es ist festgestellt worden, dass die Verbindungen aus WO 92/22293 an einen neuen Rezeptor binden, der aus Rattenvorhirnen zu erhalten ist, wie in WO 96/18650 beschrieben (SmithKline Beecham). Die Affinität der Test-Verbindungen an die aktive Stelle des neuen Rezeptors wird wie folgt beurteilt.

## Verfahren

**[0051]** Ganze Vorhirne werden aus Ratten präpariert. Das Gewebe wird zuerst in Puffer (üblicherweise 50 mM Tris/HCl, pH 7,4) homogenisiert. Das homogenisierte Gewebe wird durch Zentrifugation- und Resuspension in dem gleichen Puffer gewaschen, dann bis zur Verwendung bei -70°C gelagert.



**[0052]** Um den Radioliganden-Bindungsassay durchzuführen, werden wie vorstehend hergestellte Gewebeatiquote (üblicherweise mit einer Konzentration von 1–2 mg Protein/ml) mit Aliquoten der in Puffer gelösten [3H]-Verbindung A gemischt. Die Endkonzentration von [3H]-Verbindung A in dem Gemisch liegt üblicherweise bei 20 nM. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde inkubiert. An das Gewebe gebundene [3H]-Verbindung A wird dann von ungebundener [3H]-Verbindung A durch Filtration durch Whatman GF/B Glasfaser-Filter getrennt. Die Filter werden dann rasch mit eiskaltem Puffer gewaschen. Die Menge an Radioaktivität, die an das von den Filtern aufgefangene Gewebe gebunden ist, wird gemessen durch Zugabe eines flüssigen Szintillationscocktails zu den Filtern, gefolgt von Zählen in einem Flüssig-Szintillationszähler.

**[0053]** Um die Menge der „spezifischen“ Bindung von [3H]-Verbindung A zu bestimmen, werden Parallel-Versuche wie vorstehend durchgeführt, in denen [3H]-Verbindung A und Gewebe gemeinsam in Gegenwart von unmarkierter Verbindung A (üblicherweise 3  $\mu$ M) inkubiert werden. Die Menge der Bindung von [3H]-Verbindung A, die in Gegenwart dieser unmarkierten Verbindung übrig bleibt, wird als „unspezifische“ Bindung definiert. Diese Menge wird von der Gesamtmenge der Bindung von [3H]-Verbindung A (d. h. die in Abwesenheit der unmarkierten Verbindung vorliegende) abgezogen, um die Menge der „spezifischen“ Bindung von [3H]-Verbindung A an die neue aktive Stelle zu erhalten.

**[0054]** Die Affinität der Bindung der Test-Verbindungen an die neue aktive Stelle kann durch gemeinsames Inkubieren von [3H]-Verbindung A und Gewebe in Gegenwart einer Reihe von Konzentrationen der zu testenden Verbindung beurteilt werden. Die Abnahme der Höhe der spezifischen Bindung von [3H]-Verbindung A als Folge der kompetitiven Verdrängung durch zunehmende Konzentrationen der im Test befindlichen Verbindung wird graphisch aufgezeichnet und eine nicht-lineare Regressionsanalyse der resultierenden Kurve wird verwendet, um eine Beurteilung der Affinität der Verbindung in Form von pKi-Werten zu liefern.

### Ergebnisse

**[0055]** Verbindungen dieser Erfindung waren in diesem Test wirksam (pKi > 6). Die Verbindung von Beispiel 1 ergab einen Wert von größer als 8.

### 2. MEST-Test

**[0056]** Der „maximal electroshock seizure threshold“ (MEST) Test bei Nagetieren ist besonders empfindlich zum Aufspüren möglicher krampflösender Eigenschaften<sup>1</sup>. In diesem Modell erhöhen Antikonvulsiva die Schwelle für elektrisch-induzierte Krampf-

anfälle, wohingegen krampffördernde Mittel die Krampfanfall-Schwelle senken.

### Verfahren für das Maus-Modell

**[0057]** Mäuse (naiv, männlich, Charles River, U.K. CD-1 Stamm, 25–30 g) werden zufällig auf Gruppen zu 10–20 verteilt und erhalten oral oder intraperitoneal eine Gabe mit einem Dosisvolumen von 10 ml/kg mit verschiedenen Dosen der Verbindung (0,3–300 mg/kg) oder Vehikel. Den Mäusen wird dann 30 oder 60 Min nach Gabe ein einziger – Elektroschock (0,1 sec, 50 Hz, Sinuswellenform) über Korneal-Elektroden verabreicht. Die mittlere Stromstärke, die erforderlich ist, bei 50% (CC<sub>50</sub>) der Mäuse einer einzelnen Behandlungs-Gruppe einen tonischen Krampfanfall auszulösen, und die Standardabweichung werden durch das ‚up and down‘-Verfahren von Dixon und Mood (1948)<sup>2</sup> bestimmt. Statistische Vergleiche zwischen Vehikel- und Arzneistoff-behandelten Gruppen werden unter Verwenden der Verfahren von Litchfield und Wilcoxon (1949)<sup>3</sup> gezogen.

**[0058]** Bei den Kontroll-Tieren beträgt die CC<sub>50</sub> üblicherweise 14–18 mA. Folglich wird das erste Tier der Kontroll-Gruppe einem Strom von 16 mA ausgesetzt. Falls nicht unmittelbar ein tonischer Krampfanfall folgt, wird der Strom für eine nachfolgende Maus erhöht. Falls ein tonischer Krampf auftritt, dann wird der Strom erniedrigt, und so weiter, bis alle Tiere in der Gruppe getestet worden sind.

**[0059]** Die Untersuchungen werden unter Verwenden eines Schockgenerators mit konstantem Strom (Constant Current Shock Generator) der Firma Hugo Sachs Electronik mit vollständig variabler Steuerung der Schock-Höhe von 0 bis 300 mA durchgeführt, wobei üblicherweise 2 mA-Schritte verwendet werden.

### Ergebnisse

**[0060]** Die Verbindung von Beispiel 1, dosiert mit 10 mg/kg bei oraler Gabe als Suspension in Methylcellulose gegeben und getestet eine Stunde nach Gabe, zeigte eine Erhöhung der Krampfanfall-Schwelle.

### Verfahren für das Ratten-Modell

**[0061]** Die Schwelle für maximale (tonische Streckung der hinteren Gliedmaßen) Elektroschock-Krampfanfälle bei männlichen Ratten (Sprague Dawley, 80–150g, 6-Wochen-alt) wurde mit einem Stimulator der Firma Hugo Sachs Electronik bestimmt, der einen konstanten Strom (0,3 Sek. Dauer, von 1–300 mA, in Schritten von 5–20 mA) abgab. Das Verfahren ist ähnlich wie das vorstehend für Mäuse kurz zusammengefasste und ausführliche Einzelheiten sind wie von Upton et al, veröffentlicht.<sup>4</sup>

**[0062]** Die prozentuale Erhöhung oder Erniedrigung

der  $CC_{50}$  für jede Gruppe, verglichen mit der Kontrolle, wird berechnet. Die Arzneistoffe werden in 1%iger Methylcellulose suspendiert.

### Ergebnisse

**[0063]** Bei einer Dosierung von 2 mg/kg p. o. bei 2 Std., ergab die Verbindung von Beispiel 1 eine signifikante Erhöhung von jeweils 390%.

### Literaturstellen

1. Loscher, W. und Schmidt, D. (1988). *Epilepsy Res.*, 2, 145–181
2. Dixon, W. J. und Mood, A. M. (1948). *J. Amer. Stat. Assn.*, 43, 109–126
3. Litchfield, J. T. und Wilcoxon, F. (1949). *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 96, 99–113
4. N. Upton, T. P. Blackburn, C. A. Campbell, D. Cooper, M. L. Evans, H. J. Herdon, P. D. King, A. M. Ray, T. O. Stean, W. N. Chan, J. M. Evans und M. Thompson. (1997). *B. J. Pharmacol.*, 121, 1679–1686

### Patentansprüche

1. N-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon.

2. Arzneimittel zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von Angstzuständen, Manie, Depression, Panik-Störungen und/oder Aggression, Störungen im Zusammenhang mit einer Subarachnoidalblutung oder neuralem Schock, den Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Entzug von Abhängigkeit verursachenden Substanzen wie Kokain, Nikotin, Alkohol und Benzodiazepinen, mit Antikonvulsiva behandel- und/oder vorbeugbaren Störungen, wie Epilepsie, einschließlich posttraumatischer Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Psychose, Migräne, zerebraler Ischaemie, Alzheimer-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Schizophrenie, zwanghafte Persönlichkeitsstörungen (OCD), neurologischen Defiziten im Zusammenhang mit AIDS, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des 24-Stunden-Rhythmus, Schlaflosigkeit und Narkolepsie), Ticks (z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom), traumatischer Gehirnverletzung, Tinnitus, Neuralgie, insbesondere Trigeminalneuralgie, neuropathischen Schmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs, unangemessener neuronaler Aktivität, die zu Neurodysthesie bei Krankheiten wie Diabetes, Multipler Sklerose (MS) und Motoneuronenerkrankung führt, Ataxie, Muskelsteifheit (Spastizität), Disfunktion des Temporomandibular-Gelenks und/oder amyotropher Lateralsklerose (ALS), das eine Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon und einen pharmazeu-

tisch verträglichen Träger umfasst.

3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Angstzuständen, Manie, Depression, Panik-Störungen und/oder Aggression, Störungen im Zusammenhang mit einer Subarachnoidalblutung oder neuralem Schock, den Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Entzug von Abhängigkeit verursachenden Substanzen wie Kokain, Nikotin, Alkohol und Benzodiazepinen, mit Antikonvulsiva behandel- und/oder vorbeugbaren Störungen, wie Epilepsie, einschließlich posttraumatischer Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Psychose, Migräne, zerebraler Ischaemie, Alzheimer-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Schizophrenie, zwanghafte Persönlichkeitsstörungen (OCD), neurologischen Defiziten im Zusammenhang mit AIDS, Schlafstörungen (einschließlich Störungen des 24-Stunden-Rhythmus, Schlaflosigkeit und Narkolepsie), Ticks (z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom), traumatischer Gehirnverletzung, Tinnitus, Neuralgie, insbesondere Trigeminalneuralgie, neuropathischen Schmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs, unangemessener neuronaler Aktivität, die zu Neurodysthesie bei Krankheiten wie Diabetes, Multipler Sklerose (MS) und Motoneuronenerkrankung führt, Ataxie, Muskelsteifheit (Spastizität), Disfunktion des Temporomandibular-Gelenks und/oder amyotropher Lateralsklerose (ALS).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen