

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. September 2008 (25.09.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/113565 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07C 211/27 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/002188

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. März 2008 (19.03.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 014 286.4 19. März 2007 (19.03.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): UNIVERSITÄT TÜBINGEN [DE/DE]; Wilhelmstrasse 5, 72074 Tübingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NAGEL, Ulrich [DE/DE]; Beckmannweg 20/1, 72076 Tübingen (DE). SCHMIDT, Werner, Jürgen [DE/DE]; Sonnenstrasse 3, 72076 Tübingen (DE).

(74) Anwalt: RUFF, WILHELM, BEIER, DAUSTER & PARTNER; Kronenstrasse 30, 70174 Stuttgart (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

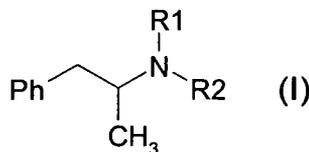
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: FLUORINE-SUBSTITUTED AMPHETAMINES AND AMPHETAMINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: FLUORSUBSTITUIERTE AMPHETAMINE UND AMPHETAMINDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to fluorine-substituted amphetamines or amphetamine derivatives of formula (I), where at least one of the groups R1 or R2 is different from H and Ph is a phenyl ring which is substituted with fluorine in at least one position, or the groups R1 and R2 independently of one another represent H or are different from H and Ph is a phenyl ring that is substituted in at least three positions with fluorine or the groups R1 and R2 independently of one another represent H or are different from H and Ph is a phenyl ring which is substituted with

fluorine in at least one position and has a substituent that is different from H in another position. The invention also relates to the use of fluorine-substituted amphetamines or amphetamine derivatives as medicaments, in particular for treating neurological diseases, the results of said diseases and/or for treating side effects of a therapy for neurological diseases, in addition to a pharmaceutical composition containing at least one fluorine-substituted amphetamine or an amphetamine derivative as the active ingredient.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden fluorsubstituierte Amphetamine oder Amphetaminderivate mit der Formel (I), wobei mindestens einer der Reste R1 oder R2 von H verschieden ist und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher an mindestens einer Position mit Fluor substituiert ist oder die Reste R1 und R2 unabhängig voneinander H oder von H verschieden sind und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher mindestens an drei Positionen mit Fluor substituiert ist oder die Reste R1 und R2 unabhängig voneinander H oder von H verschieden sind und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher mindestens an einer Position mit Fluor substituiert ist und mindestens an einer weiteren Position einen von H verschiedenen Substituenten aufweist. Zudem wird die Verwendung fluorsubstituierter Amphetamine oder Amphetaminderivate als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen, deren Folgen und/oder zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Therapie neurologischer Erkrankungen sowie eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend als Wirkstoff mindestens ein fluorsubstituiertes Amphetamin oder ein Amphetaminderivat, beschrieben.



WO 2008/113565 A1

Beschreibung

Fluorsubstituierte Amphetamine und Amphetaminderivate und deren Verwendung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft fluorsubstituierte Amphetamine und Amphetaminderivate, deren Verwendung als Wirkstoff sowie eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens ein fluorsubstituiertes Amphetamin oder Amphetaminderivat umfasst.

10

Neurologische Erkrankungen, wie die Parkinson-Krankheit, können sich, ausgehend vom Gehirn, auf viele Teile des menschlichen Körpers auswirken. Die vier Hauptsymptome der Parkinson-Krankheit sind Rigor (Muskelstarre), Tremor (Muskelzittern) und Hypokinese (Bewegungsarmut), welche bis hin zu Akinese (Bewegungslosigkeit) führen kann, sowie posturale Instabilität (Haltungsinstabilität). Dazu kommen cognitive Defizite, vornehmlich Defizite bei implizitem Lernen.

15

Eine Behandlung von neurologischen Erkrankungen sowie von deren Folgen erweist sich aus medizinischer Sicht, trotz moderner Diagnose- und Therapieverfahren, oftmals als äußerst kompliziert. Die Ursachen neurologischer Störungen sind häufig unzureichend bekannt und es mangelt an effektiven Behandlungsmöglichkeiten.

20

Für betroffene Patienten ist eine Behandlung einer neurologischen Erkrankung in der Regel mit schwerwiegenden Einschnitten in ihr Leben verbunden. Bei einer Behandlung mit L-DOPA, dem wohl bekanntesten Anti-Parkinson-Medikament, bedarf es einer eiweißreduzierten Diät, um die L-DOPA-Resorption im Darm sicher zu stellen und einer disziplinierten Medikamenteneinnahme. Es sind langfristige Beobachtungen des Verlaufs der krankheitsbedingten Störungen notwendig. Wiederkehrende, regelmäßige Kontrollen müssen durchgeführt werden, um eine ausreichende Medikamentenversorgung des Patienten, insbesondere eine

25

30

ausreichende Medikamenteneinstellung, sicherzustellen. Dies bedeutet für die Betroffenen einen erhöhten Zwang zu vorausschauender Lebensplanung, verbunden mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität.

5

In der Regel kann mit den heute bekannten Medikamenten nur eine symptomatische Behandlung neurologischer Erkrankungen erfolgen. Die zugrunde liegende Degeneration dopaminergener Neurone kann noch nicht verlangsamt werden. Darüber hinaus ziehen langfristige Behandlungen häufig als Nebenwirkung eine Schädigung und/oder Beeinträchtigung weiterer Körperfunktionen nach sich. So verursacht eine längerfristige Behandlung mit bereits erwähnten L-DOPA häufig Dyskinesien, die bislang nicht oder nur sehr unzureichend behandelt werden können. In manchen Fällen kann bei langfristiger Medikamentenbehandlung ein Gewöhnungseffekt eintreten, welcher, über einen längeren Zeitraum gesehen, eine höhere Medikamentendosierung nötig macht. Aus den genannten Gründen kann ein Medikamentenwechsel im Laufe der Behandlung notwendig werden.

20 Entsprechend besteht nach wie vor ein großer Bedarf an verbesserten Wirkstoffen und Medikamenten zur Behandlung neurologischer Erkrankungen und deren Folgen.

In der Veröffentlichung von Schmidt et al. (W. J. Schmidt, A. Mayerhofer, A. Meyer, K. Kovar, „Ecstasy counteracts catalepsy in rats, an anti-parkinsonian effect?“, Neuroscience Letters 330 (2002) 251-254) wird eine Anti-Parkinson-Aktivität von Amphetaminderivaten, insbesondere von 3,4-Methylendioxyamphetamin (kurz MDMA, auch bekannt als „Ecstasy“), beschrieben. Die Wirksamkeit des MDMA wurde an Ratten getestet. Allerdings hat MDMA bekanntlich ein stark halluzinogenes Potential, was einem therapeutischen Einsatz grundsätzlich entgegensteht. Darüber hinaus können beim Abbau von MDMA im menschlichen Körper toxische Zwischenprodukte entstehen.

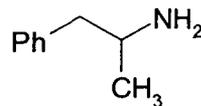
30

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, neue Wirkstoffe und Medikamente bereitzustellen, die eine verbesserte Behandlung von neurologischen Erkrankungen und deren Folgen ermöglichen, dabei aber vorzugsweise weniger toxisch sind als bekannte Wirkstoffe.

Diese Aufgabe wird durch ein fluorsubstituiertes Amphetamin oder Amphetaminderivat gelöst, wie es in Anspruch 1 beschrieben ist. Bevorzugte Ausführungsformen davon sind in den abhängigen Ansprüchen 2 bis 15 aufgeführt. Die Ansprüche 16 bis 28 betreffen eine Verwendung eines solchen Amphetamins oder Amphetaminderivats. Weiterhin betreffen die Ansprüche 29 bis 32 eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein fluorsubstituiertes Amphetamin oder Amphetaminderivat umfasst. Durch Bezugnahme wird hiermit der Wortlaut sämtlicher Ansprüche zum Inhalt der Beschreibung gemacht.

Im Rahmen der hier vorliegenden Anmeldung soll unter einem Amphetamin eine chemische Verbindung mit der Struktur

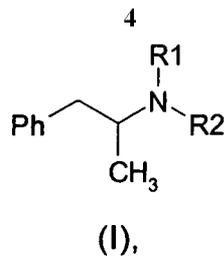
20



verstanden werden, wobei Ph für einen Phenyl-Ring steht. Unter einem Amphetaminderivat soll eine Verbindung mit obiger Struktur verstanden werden, die am Stickstoff mindestens einen von H verschiedenen Rest und/oder am Phenyl-Ring (neben Fluor) mindestens einen von Wasserstoff verschiedenen Substituenten aufweist.

Ein erfindungsgemäßes fluorsubstituiertes Amphetamin oder Amphetaminderivat weist die Formel (I) auf

30



wobei

- 5 mindestens einer der Reste R1 oder R2 von H verschieden ist und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher an mindestens einer Position mit Fluor substituiert ist
- oder
- 10 die Reste R1 und R2 unabhängig voneinander H oder von H verschieden sind und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher mindestens an drei Positionen mit Fluor substituiert ist
- oder
- 15 die Reste R1 und R2 unabhängig voneinander H oder von H verschieden sind und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher mindestens an einer Position mit Fluor substituiert ist und mindestens an einer weiteren Position einen von H verschiedenen Substituenten aufweist.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass erfindungsgemäße fluor-

20 substituierte Amphetamine oder Amphetaminderivate eine hervorragende Eignung insbesondere zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen und/oder deren Folgen sowie zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Therapie neurologischer Erkrankungen aufweisen.

Überraschenderweise hat sich zudem herausgestellt, dass das erfindungsgemäße Amphetamin oder Amphetaminderivat im Körper eines

25 Tieres im Gegensatz zu MDMA allenfalls in sehr geringem Maß einem Abbau unterliegt bzw. vom Stoffwechsel metabolisiert wird. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der fluorsubstituierte Phenyl-Ring des erfindungsgemäßen Amphetamins oder Amphetaminderivats gegenüber

30 dem oxysubstituierten Phenylring des MDMA eine erhöhte Stabilität ge-

genüber einer Verstoffwechslung des erfindungsgemäßen Amphetamins oder Amphetaminderivats bewirkt.

Dies hat den Vorteil, dass eine Bildung von toxischen, insbesondere neurotoxischen, Metaboliten oder toxischen, insbesondere neurotoxischen, Umsetzungsprodukten in Folge einer Behandlung mit dem fluorsubstituierten Amphetamin oder Amphetaminderivat im wesentlichen nicht oder nur in geringem Maß erfolgt. Vorzugsweise wird das fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat während oder nach der
5
10 Behandlung unverändert ausgeschieden.

Darüber hinaus weist das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat vorzugsweise eine sogenannte Retard-Wirkung auf, d.h. es verbleibt länger im Körper eines Tieres oder Menschen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Medikamenten mit sogenanntem pulsatilem Wirkstoffprofil, kann durch den Einsatz des fluorsubstituierten Amphetamins oder Amphetaminderivats eine schlagartig auftretende hohe Konzentration an Wirkstoffen (Wirkstoffspitzen) vermieden werden. Eine gleichmäßige Versorgung eines Patienten mit dem Wirkstoff kann somit gewährleistet werden. Im Vergleich zu metabolisierenden Wirkstoffen kann das fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat in einer relativ geringen Dosis in einer Therapie bzw. einer
15
20 Behandlung eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat kann insbesondere auch als Salz vorliegen, besonders bevorzugt in physiologisch verträglicher Form. Bei dem Salz kann es sich insbesondere um ein wasserlösliches Salz handeln, beispielsweise um ein Hydrochlorid, Sulfat oder Nitrat.
25

30

In der Regel liegt das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat als Enantiomeren-Gemisch, also als Racemat, vor. Die Enantiomeren können in dem Racemat grundsätzlich in jedem

Mengenverhältnis zueinander vorliegen. Es kann bevorzugt sein, dass eines der Enantiomeren im Überschuss vorliegt. Weiterhin kann es bevorzugt sein, dass das fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetamin-derivat in enantiomerenreiner Form vorliegt.

5

Bei den von H verschiedenen Resten, die das erfindungsgemäße Amphetamin oder Amphetaminderivat aufweisen kann, handelt es sich bevorzugt um Alkylgruppen. Besonders bevorzugt sind Alkylgruppen mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-,
10 Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl- oder Octylgruppen.

Die Alkylgruppen können grundsätzlich zyklisiert, geradkettig oder verzweigt vorliegen. Besonders bevorzugt, sind jedoch kurzkettige (bis 5 C-Atome) und unverzweigte Alkylgruppen, insbesondere Methyl- und/oder
15 Ethylgruppen.

Bei dem mindestens einen von H verschiedenen Substituenten am Phenylring handelt es sich ebenfalls bevorzugt um eine Alkylgruppe. Bezüglich bevorzugter Ausführungsformen kann auf die obigen Ausführungen
20 betreffend die von H verschiedenen Reste, die das erfindungsgemäße Amphetamin oder Amphetaminderivat aufweisen kann, uneingeschränkt Bezug genommen werden.

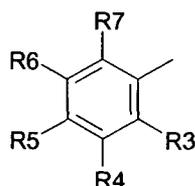
Darüber hinaus sind jedoch auch bevorzugte Ausführungsformen denkbar, bei denen es sich bei dem mindestens einen von H verschiedenen
25 Substituenten um eine OH-, Alkoxy-, Aryl- oder Aryloxy-Gruppe handelt. Insbesondere kann ein erfindungsgemäßes Amphetamin oder Amphetaminderivat neben einem oder mehreren solcher Substituenten auch eine oder mehrere Alkylgruppen aufweisen.

30

Lediglich der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass alle Positionen am Phenylring, die nicht durch ein Fluor oder durch einen von H ver-

schiedenen Substituenten belegt sind, insbesondere ein H als Substituenten aufweisen, d.h. unsubstituiert sind.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat einen Phenyl-Ring mit der Formel (II) auf,



(II),

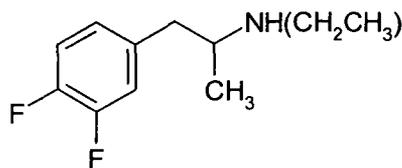
10

wobei mindestens zwei der Substituenten R3 bis R7, insbesondere mindestens R4 und R5, Fluor sind und mindestens einer der Reste R1 oder R2 von H verschieden ist.

15 Der Rest R1 und/oder der Rest R2 ist in dieser Ausführungsform bevorzugt eine Ethyl-Gruppe. Besonders bevorzugt ist insbesondere einer der beiden Reste eine Ethyl-Gruppe und der andere H.

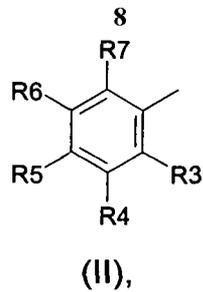
In Weiterbildung weist das bevorzugte erfindungsgemäße Amphetamin oder Amphetaminderivat die Formel (III) auf

20



(III).

25 In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform weist das erfindungsgemäße Amphetamin oder Amphetaminderivat einen Phenyl-Ring mit der Formel (II) auf,

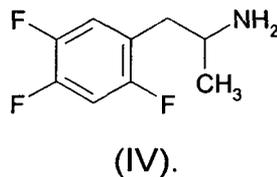


wobei mindestens drei von R3 bis R7 Fluor sind, einer der Reste R1
5 oder R2 gleich H ist und der andere gleich H oder von H verschieden,
insbesondere eine Alkylgruppe, ist.

Die Reste R1 und R2 sind in dieser Ausführungsform vorzugsweise
gleich H.

10

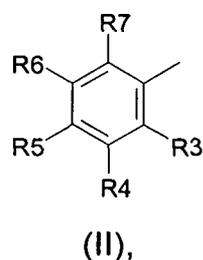
In Weiterbildung weist das erfindungsgemäße Amphetamin oder Am-
phetaminderivat in dieser weiteren besonders bevorzugten Ausführungs-
form die Formel (IV) auf



15

In einer dritten besonders bevorzugten Ausführungsform weist das er-
findungsgemäße Amphetamin oder Amphetaminderivat einen Phenyl-

20 Ring mit der Formel (II) auf

25 wobei mindestens einer der Substituenten R3 bis R7 Fluor und mindes-
tens ein weiterer eine Alkylgruppe ist.

Insbesondere ist in dieser Ausführungsform mindestens R4 Fluor und mindestens R5 eine Alkylgruppe oder mindestens R5 Fluor und mindestens R4 eine Alkylgruppe.

5

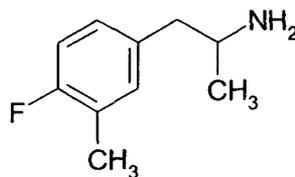
Bei der mindestens einen Alkylgruppe handelt es sich vorzugsweise um eine Methyl-Gruppe.

10 Bevorzugt ist in dieser Ausführungsform einer der Reste R1 oder R2 gleich H während der andere gleich H ist oder von H verschieden, insbesondere eine Alkylgruppe, ist.

Besonders bevorzugt sind in dieser Ausführungsform die Reste R1 und R2 gleich H.

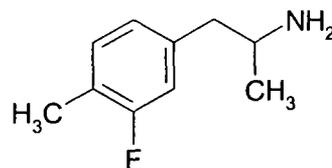
15

In Weiterbildung weist das erfindungsgemäße Amphetamin oder Amphetaminderivat in dieser dritten, besonders bevorzugten Ausführungsform die Formeln (V) oder (VI) auf



20

(V)



(VI).

25

Die Herstellung erfindungsgemäßer Amphetamine oder Amphetaminderivate kann grundsätzlich auf verschiedene Weisen erfolgen. Die nachfolgend beschriebenen besonders bevorzugten Verfahren zur Herstel-

lung der Amphetamine oder Amphetaminderivate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Besonders bevorzugt ist jedoch die Herstellung ausgehend von fluor-
5 substituierten Benzaldehyden. Diese können mit Nitroethan nach Art einer Aldolreaktion umgesetzt werden, gefolgt von einer Reduktion der entstehenden Doppelbindung und der Nitrogruppe. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise mittels eines komplexen Hydrids, insbesondere mit Lithiumaluminiumhydrid. Die entstehende Aminogruppe kann anschlie-
10 ßend nach gängigen Methoden alkyliert werden, beispielsweise mittels Ameisensäuremethylester oder Acetanhydrid (die nach Umsetzung der Aminoverbindung mit diesen Reagenzien erhaltenen Zwischenprodukte müssen natürlich reduziert werden, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid).

15

Eine weitere besonders bevorzugte Methode zur Herstellung erfindungsgemäßer Amphetamine oder Amphetaminderivate geht von fluor-
substituierten Benzolderivaten aus, die mit einem Alaninderivat umgesetzt werden. Besonders geeignete Alaninderivate sind Alaninhydrochlorid und Phthaloylalanin. Das Alaninderivat kann bei Verwendung geeigneter Lewis-saurer Katalysatoren ein H am Benzolring substituieren. In
20 der Regel entsteht dabei bekanntlich unmittelbar eine Carbonylverbindung, die anschließend reduziert werden kann. Man erhält so ein fluor-substituiertes Amphetamin, das anschließend am Stickstoff modifiziert
25 werden kann, falls gewünscht.

Diese Vorgehensweise ist besonders vorteilhaft zur Herstellung enantiomerenreiner erfindungsgemäßer Amphetamine oder Amphetaminderivate einsetzbar. Bei Einsatz von L-Alanin erhält man enantiomerenreine
30 (S)-1-(Fluor-phenyl)-2-aminopropane. D-Alanin ergibt die entsprechenden (R)-Isomere.

Die vorliegende Erfindung umfasst ferner die Verwendung eines fluor-substituierten Amphetamins oder Amphetaminderivats als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, deren Folgen und/oder zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Therapie neurologischer Erkrankungen sowie insbesondere auch die Verwendung eines fluorsubstituierten Amphetamins oder Amphetaminderivats zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Arzneimittels zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, deren Folgen und/oder zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Therapie neurologischer Er-

5

10 krankungen.

Für die erfindungsgemäße Verwendung ist grundsätzlich jedes Amphetamin oder Amphetaminderivat geeignet, das einen Phenyl-Ring aufweist, der an mindestens einer Position mit Fluor substituiert ist.

15

Besonders bevorzugt wird ein Amphetamin oder Amphetaminderivat eingesetzt, dessen Phenyl-Ring an der mindestens einen Position mit Fluor substituiert ist und an mindestens einer weiteren Position einen von H verschiedenen Substituenten, insbesondere eine Alkylgruppe, aufweist.

20

Vorzugsweise weist das erfindungsgemäß verwendbare Amphetamin oder Amphetaminderivat am Stickstoff mindestens einen von H verschiedenen Rest, insbesondere eine Alkylgruppe, auf.

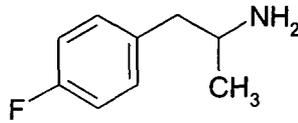
25

Besonders bevorzugt handelt es sich bei dem erfindungsgemäß verwendbaren Amphetamin oder Amphetaminderivat um die fluorsubstituierten Amphetamine oder Amphetaminderivate, wie sie oben bereits beschrieben wurden, insbesondere um die Verbindungen (III), (IV), (V) und (VI), unter denen wiederum die Verbindung (III) besonders bevorzugt ist.

30

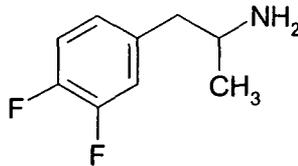
In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verwendung handelt es sich bei dem fluorsubstituierten

Amphetamin oder Amphetaminderivat um eine Verbindung gemäß einer der Formeln (VII) oder (VIII)



5

(VII)



(VIII).

- 10 Es wurde bereits oben erwähnt, dass das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat eine hervorragende Eignung insbesondere zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen und deren Folgen aufweisen.
- 15 Daneben hat sich herausgestellt, dass sich das fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat insbesondere auch zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Therapie neurologischer Erkrankungen eignen.
- 20 Bevorzugt kann das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat in der Therapie der neurologischen Erkrankungen auch zur Vorbeugung von Nebenwirkungen verabreicht werden.

Somit kann das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin oder

25 Amphetaminderivat überraschenderweise sowohl auch im Falle mehrerer gleichzeitig auftretender Indikationen eingesetzt werden.

Unter den behandelbaren neurologischen Erkrankungen sind insbesondere degenerative Erkrankungen des extrapyramidalmotorischen Sys-

tems, insbesondere Parkinson-Erkrankungen, hervorzuheben, besonders bevorzugt idiopathische Parkinson-Erkrankungen.

Bei den behandelbaren Folgen der neurologischen Erkrankungen
5 und/oder den Nebenwirkungen handelt es sich insbesondere um Bewegungsstörungen, multiple System-Atrophien, dystonische Syndrome, dyskinetische Syndrome und Parkinson-Symptome, wie Tremor.

Bei der Therapie handelt es sich vorzugsweise um eine medikamentöse
10 Therapie, insbesondere mit mindestens einem Anti-Parkinson-Wirkstoff, der insbesondere aus der Gruppe mit Dopaminvorläufern, Decarboxylase-Inhibitoren, Dopamin Agonisten, sämtlichen Wirkstoffen, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT), Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO)
15 und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren ausgewählt ist.

Als Dopaminvorläufer ist insbesondere Levodopa (L-DOPA) zu nennen. Als Decarboxylase-Inhibitoren kommen insbesondere Benserazid oder
20 Carbidopa in Frage. Im Falle von Dopamin-Agonisten sind insbesondere Bromocriptin, Apomorphin, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol, Pergolid, Dihydro-alpha-ergocriptin oder Lisurid zu nennen. Als Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT) kommen insbesondere Entacapon oder Tolcapon in Frage. Als Beispiel für Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO) ist insbesondere Selegilin zu nennen. Als Antagonisten von N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren kommen insbesondere Amantadin oder Budipin in Frage.

Nebenwirkungen von Medikamenten mit den genannten Anti-Parkinson-
30 Wirkstoffen sind insbesondere sämtliche Arten von Dyskinesien, insbesondere Chorea-, dystonische, ballismische und Muskelkrampf-Dyskinesie, sowie motorische (Reaktions)-Schwankungen oder psychotische Zustände.

Bevorzugt kann erfindungsgemäße Amphetamine oder Amphetaminderivate auch zur Behandlung von sogenannten tardiven Dyskinesien, welche durch Neuroleptika induziert sein können, verwendet werden.

5

Insbesondere umfasst die erfindungsgemäße Verwendung die Behandlung von L-DOPA-induzierten Nebenwirkungen, insbesondere von L-DOPA-induzierten Dyskinesien.

- 10 Grundsätzlich eignet sich das erfindungsgemäße fluorsubstituierte Amphetamin und Amphetaminderivat zur Behandlung von extrapyramidalen Bewegungsstörungen aller Art. Insbesondere sind zu nennen Parkinson-Syndrome, dyskinetische, Chorea- oder dystonische Syndromen (insbesondere Chorea Huntington), extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen
15 von Neuroleptika, Tremor, Gilles de la Tourette-Syndrom, Ballismus, Muskelkrampf, Restless-Legs-Syndrom oder Wilsons-Krankheit.

Auch eine pharmazeutische Zusammensetzung ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Diese umfasst erfindungsgemäß als Wirkstoff
20 mindestens ein fluorsubstituiertes Amphetamin oder Amphetaminderivat.

Das mindestens eine fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat wurde im Rahmen der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verwendung bereits beschrieben. Auf die diesbezüglichen Ausführungen
25 wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Die Behandlung einer neurologischen Erkrankung mit einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kann eine Behandlung mit einem Medikament, enthaltend einen der oben genannten herkömmlichen Wirkstoffe, vollständig ersetzen.
30

In bevorzugten Ausführungsformen liegt das fluorsubstituierte Amphetamin oder Amphetaminderivat in einer erfindungsgemäßen Zusammen-

setzung als alleiniger Wirkstoff vor. Es ist aber auch möglich, ein Gemisch von verschiedenen fluorsubstituierten Amphetaminen oder Amphetaminderivaten zu verwenden.

- 5 Weiterhin ist es bevorzugt, dass eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger aufweist. Entsprechend geeignete Träger sind dem Fachmann bekannt.
- 10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung eine Kombination aus dem mindestens einen fluorsubstituierten Amphetamin oder Amphetaminderivat und mindestens einem herkömmlichen Wirkstoff, insbesondere mindestens einem herkömmlichen Anti-Parkinson-Wirkstoff, auf.

15

In Frage kommt dafür insbesondere mindestens ein Wirkstoff aus der Gruppe mit Dopaminvorläufern, Decarboxylase-Inhibitoren, Dopamin Agonisten, sämtlichen Wirkstoffen, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase
20 (COMT), Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO) und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren.

Bevorzugte Decarboxylase-Inhibitoren, Dopamin-Agonisten, Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase, Inhibitoren der Monoaminoxidase
25 (MAO) und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren wurden bereits genannt. Auf die entsprechenden Ausführungen wird hiermit Bezug genommen.

Besonders bevorzugt handelt es sich bei dem mindestens einen Anti-
30 Parkinson-Wirkstoff um das bereits mehrfach erwähnte L-DOPA.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen anhand

von Beispielen in Verbindung mit den Unteransprüchen. Hierbei können die einzelnen Merkmale jeweils für sich allein oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein.

5

Beispiele

- (1) Erfindungsgemäße Amphetamine oder Amphetaminderivate lassen sich grundsätzlich auf mehreren Wegen herstellen. Besonders bevorzugt sind Synthesen ausgehend von Benzaldehyden, die über 1-(Fluor-phenyl)-2-nitropropene zu 1-(Fluor-phenyl)-2-amino-propanen führen. Diese können gegebenenfalls weiter umgesetzt werden, insbesondere an der Aminogruppe funktionalisiert werden.

15

Schritt 1: Darstellung von 1-(Fluor-phenyl)-2-nitropropenen

Ausgehend von den Benzaldehyden werden in einem ersten Schritt 1-(Fluor-phenyl)-2-nitropropene hergestellt. Dazu werden 208 mmol Aldehyd (3,4-Difluorbenzaldehyd, 3-Fluor-4-Methylbenzaldehyd, 3-Methyl-4-Fluorbenzaldehyd, 2,5-Difluorbenzaldehyd oder 2,4,5-Trifluorbenzaldehyd), 208 mmol (16,2 g, 15,5 ml) Nitroethan, 44 mmol (10 g, 10,6 ml) γ -Aminopropyltriethoxysilan und 44 mmol (2,6 g, 2,5 ml) Eisessig in 25 ml Methanol für mehrere Tage gerührt. Je nach Aldehyd fallen Kristalle an. Diese werden abfiltriert, mit kaltem wässrigem Methanol (10 % Wasser) gewaschen und getrocknet. Anderenfalls wird mit Wasser verdünnt und drei mal mit Diethylether extrahiert.

20

25

30

Die verschiedenen 1-(Fluor-phenyl)-2-nitropropene konnten mit Ausbeuten zwischen 60 % und 90 % isoliert und durch $^1\text{H-NMR}$ charakterisiert werden.

Schritt 2: Darstellung von 1-(Fluor-phenyl)-2-aminopropanen

5 Gemäß Schritt 1 hergestellte 1-(Fluor-phenyl)-2-nitropropene können wie folgt umgesetzt werden:

10 0,1 mol eines 1-(Fluor-phenyl)-2-nitropropens wird in Diethylether oder Tetrahydrofuran gelöst und zu 0,22 mol (8,38 g) Lithiumaluminiumhydrid, gelöst in Diethylether, zugetropft, über Nacht gerührt und dann mit 8 ml Wasser, 8 ml 15 % Natronlauge und 24 ml Wasser hydrolysiert. Vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und der Niederschlag mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten Diethyletherphasen werden über festem Kaliumhydroxid getrocknet und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird in der gerade ausreichenden Menge verdünnter Salzsäure oder verdünnter Methansulfonsäure aufgenommen und die resultierende schwach saure Lösung mit Ethylacetat und Diethylether je zweimal extrahiert. Die Extrakte werden verworfen. Die wässrige Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand aus siedendem Ethylacetat umgefällt. Man erhält die Hydrochloride bzw. die Methansulfonate der 1-(Fluor-phenyl)-2-aminopropane in Ausbeuten zwischen 75 und 85 %.

25 Die Daten einiger so hergestellter Verbindungen:

1-(3,4-Difluorphenyl)-2-aminopropan-hydrochlorid:

$^1\text{H-NMR}$ in $d_6\text{-DMSO}$ auf 400 MHz-Gerät:

30 CH_3 : d: 1,14 ppm ($^3\text{J} = 6,4$ Hz)

CH_2 : dd: 2,73 ppm ($^2\text{J} = 13,4$, $^3\text{J} = 8,4$ Hz), dd: 3,05 ppm ($^2\text{J} = 13,4$, $^3\text{J} = 5,6$ Hz)

CH: m: 3,40 ppm

Ph: m (1H): 7,11 ppm; m (2H): 7,36 ppm;

NH₃: brd (3H): 8,35 ppm

¹⁹F{¹H}-NMR in d₆-DMSO auf 400 MHz-Gerät:

5 d: -138,79 ppm (³J = 22,5 Hz), d: -141,65 ppm (³J = 22,5 Hz)

1-(2,5-Difluorphenyl)-2-aminopropan-methansulfonat:

¹H-NMR in d₆-DMSO auf 400 MHz-Gerät:

10 CH₃: d: 1,11 ppm (³J = 6,5 Hz)

CH₃: s: 2,35 ppm

CH₂: dd: 2,76 ppm (²J = 13,6, ³J = 8,7 Hz), dd: 2,96 ppm (²J = 13,6, ³J = 5,5 Hz)

CH: m: 3,44 ppm

15 Ph: m 1H: 7,17 ppm; m 2H: 7,26 ppm;

NH₃: 7,94 ppm

¹⁹F-NMR in d₆-DMSO auf 400 MHz-Gerät:

m 1F: -118,67 ppm, m 1F: -123,22 ppm

20

1-(2,4,5-Trifluorphenyl)-2-aminopropan-hydrochlorid (entspricht der Verbindung gemäß Formel IV):

¹H-NMR in d₆-DMSO auf 250 MHz-Gerät:

25 CH₃: d: 1,13 ppm (³J = 6,4 Hz)

CH₂: dd: 2,79 ppm (²J = 13,66, ³J = 8,32 Hz), dd: 2,99 ppm (²J = 13,66, ³J = 5,68 Hz)

CH: m: 3,39 ppm

Ph: m 2H: 7,53 ppm

30 NH₃: brd 3H: 8,33 ppm

1-(3-Fluor-4-methyl-phenyl)-2-aminopropan-hydrochlorid (entspricht der Verbindung gemäß Formel VI):

¹H-NMR in d₆-DMSO auf 250 MHz-Gerät:

CH₃: d: 1,10 ppm (³J = 6,4 Hz)

CH₃: d (nicht aufgelöst): 2,16 ppm

5 CH₂: dd: 2,66 ppm (²J = 13,3, ³J = 8,7 Hz), dd: 3,05 ppm (²J = 13,3, ³J = 4,9 Hz)

CH: m: 3,35 ppm

Ph: m 2H: 6,99 ppm, m 1H: 7,18 ppm

NH₃: brd 3H: 8,35 ppm

10

¹⁹F-NMR in d₆-DMSO auf 250 MHz-Gerät:

m: -119,74 ppm

15 1-(3-Methyl-4-fluor-phenyl)-2-aminopropan-hydrochlorid (entspricht der Verbindung gemäß Formel V):

¹H-NMR in d₆-DMSO auf 250 MHz-Gerät

CH₃: d: 1,10 ppm (³J = 6,6 Hz)

CH₃: d: 2,17 ppm (⁴J = 1,7 Hz)

20 CH₂: dd: 2,62 ppm (²J = 13,5, ³J = 9,34 Hz), dd: 3,03 ppm (²J = 13,5, ³J = 5,1 Hz)

CH: m: 3,32 ppm

Ph: m: 7,06 ppm;

NH₃: brd 3H: 8,34 ppm

25

¹⁹F-NMR in d₆-DMSO auf 250 MHz-Gerät:

m: -122,88 ppm

Schritt 3: Einführung einer N-Methyl-Gruppe

30

In gemäß Schritt 2 hergestellte 1-(Fluor-phenyl)-2-aminopropane kann in einem Folgeschritt eine Methylgruppe eingeführt werden. Dabei kann insbesondere wie folgt vorgegangen werden:

0,1 mol 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-aminopropan-hydrochlorid wird in Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Natronlauge basisch gemacht, dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten Extrakte über festem Kaliumhydroxid getrocknet. Die Lösung wird vom Trockenmittel dekantiert und der Äther im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird in Ameisensäuremethylester aufgenommen und bei 20 bar H₂-Druck und 70 °C über Nacht im Autoklaven gerührt. Nach Entspannen wird die Lösung eingeeengt, mit Tetrahydrofuran aufgenommen und auf 0,1 mol (3,8 g) Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran getropft und für 24 h bei 45 °C gerührt. Dann wird mit 4 ml Wasser, 4 ml 15%iger Natronlauge und 12 ml Wasser hydrolysiert. Vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und das Aluminiumhydroxid mit Diethylether dreimal gewaschen. Aus den vereinigten Etherphasen wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in der gerade ausreichenden Menge verdünnter Salzsäure aufgenommen. Diese Lösung wird mit Essigsäureethylester zweimal extrahiert, danach zweimal mit Diethylether, die Extrakte werden verworfen. Die wässrige Lösung wird mit Natriumhydroxid basisch gemacht und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Salzsäure unter starkem Rühren versetzt, bis die Emulsion neutral reagiert. Die Lösemittel werden im Vakuum entfernt und der getrocknete Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Die Ausbeute betrug in der Regel ca. 80 %.

Die Daten einer so hergestellten Verbindung:

1-(3,4-Difluorphenyl)-2-methylaminopropan-hydrochlorid:

¹H-NMR in d₆-DMSO auf 400 MHz-Gerät:

CH₃ d: 1,10 ppm (³J = 6,2 Hz)

CH₃ s: 2,53 ppm

21

CH₂ dd: 2,70 ppm (²J = 13,5, ³J = 10,0 Hz), dd: 3,17 ppm (²J = 13,5, ³J = 4,2 Hz)

CH m: 3,37 ppm

Ph m 1H: 7,13 ppm, m 2H: 7,39 ppm;

5 NH₂ brd: 9,20 ppm

¹⁹F{¹H}-NMR in d₆-DMSO auf 400 MHz-Gerät:

d: -138,75 ppm (³J = 22,1 Hz), d: -141,60 ppm (³J = 22,1 Hz)

10 Schritt 3 (alternativ): Einführung einer N-Ethyl-Gruppe

In gemäß Schritt 2 hergestellte 1-(Fluor-phenyl)-2-aminopropane kann alternativ zu Schritt 3 in einem Folgeschritt auch eine Ethylgruppe eingeführt werden. Dabei kann wie folgt vorgegangen werden:

15

0,1 mol 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-aminopropan-hydrochlorid wird analog zu Schritt 3 in die freie Base überführt. Die vom Kaliumhydroxid dekantierte etherische Lösung wird mit 0,1 mol (7,91 g, 8,1 ml) Pyridin versetzt. Unter Eiskühlung wird nun portionsweise mit 0,1 mol (10,2 g, 9,5 ml) Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Reaktion wird dreimal mit 2n Salzsäure, einmal mit Kaliumhydrogencarbonatlösung, dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran aufgenommen und wie in Schritt 3 mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug auch hier in der Regel ca. 80 %

20

25

Die Daten einer so hergestellten Verbindung:

30

1-(3,4-Difluorphenyl)-2-ethylaminopropan-hydrochlorid (entspricht Verbindung III):

^1H -NMR in d_6 -DMSO auf 400 MHz-Gerät:

CH_3 d: 1,12 ppm ($^3\text{J} = 6,3$ Hz)

CH_3 t: 1,26 ppm ($^3\text{J} = 7,0$ Hz)

CH_2 m: 2,98 ppm

5 CH_2 dd: 2,70 ppm ($^2\text{J} = 13$, $^3\text{J} = 10$ Hz), dd: 3,28 ppm ($^2\text{J} = 13$, $^3\text{J} = 3$ Hz)

CH m: 3,40 ppm

Ph m 1H: 7,13 ppm, m 2H: 7,39 ppm;

NH_2 brd: 9,32 ppm

10

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR in d_6 -DMSO auf 400 MHz-Gerät:

d: -138,75 ppm ($^3\text{J} = 22,4$ Hz), d: -141,63 ppm ($^3\text{J} = 22,4$ Hz)

(2) Ein weiterer besonders bevorzugter Weg zur Herstellung erfindungsgemäßer Amphetamine oder Amphetaminderivate geht von substituierten Benzolen aus. Nachstehend wird die Synthese von 1-(2,5-Difluorphenyl)-2-aminopropan-methansulfonat aus 1,4-Difluorbenzol und Alaninhydrochlorid beschrieben:

20 48 mmol (6,0 g) Alaninhydrochlorid und 48 mmol (11 g) Antimon(III)chlorid werden bei 70 °C unter Argon aufgeschmolzen und mit 48 mmol (10 g) Phosphorpentachlorid versetzt. Es entwickelt sich HCl-Gas. Nach 30 Minuten wird das gebildete Phosphoroxychlorid durch Evakuieren entfernt. Zur zurückbleibenden Schmelze werden 48 mmol (5,48 g, 5,0 ml) 1,4-Difluorbenzol und 25 150 mmol (20,0 g) Aluminiumchlorid zugegeben. Danach wird 24 Stunden bei 70 °C gerührt. Die schwarze Reaktionslösung wird noch warm in eine -10 °C kalte Lösung aus 0,9 mol (50,4 g) Kaliumhydroxid und 105 mmol (4,0 g) Natriumborhydrid in 200 ml 30 Wasser eingerührt. Die alkalische Lösung, die suspendiertes Antimon enthält, wird für 30 Minuten auf 40 °C erwärmt und dann in 400 ml 3n Salzsäure geschüttet (starkes Schäumen), vom ausgefallenen Antimon abfiltriert und dreimal mit Diethylether ausge-

schüttelt. Die wässrige Phase wird mit Kaliumhydroxid stark alkalisch gemacht und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen werden über Kaliumhydroxid getrocknet. Die vom Trockenmittel dekantierte Etherphase wird mit Methansulfonsäure neutralisiert und das ausgefallene 1-(2,5-Difluorphenyl)-1-hydroxy-2-aminopropan-methansulfonat abfiltriert. Dieses Methansulfonat wird in 30 ml Methansulfonsäure bei 90 °C und 1 bar mit 2 g 10 % Pd/C als Katalysator über Nacht hydriert. Zur Aufarbeitung wird mit 200 ml Wasser verdünnt, der pH mit Natriumhydroxid auf 3 gebracht und dreimal mit Diethylether extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase stark alkalisch gemacht, dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen wie oben auf das 1-(2,5-Difluorphenyl)-2-aminopropan-methansulfonat aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester, der wenig Ethanol enthält, erhält man 4,7 g (37 % d.Th.)

Die Daten des erhaltenen 1-(2,5-Difluorphenyl)-2-aminopropan-methansulfonats:

¹H-NMR in d₆-DMSO auf 400 MHz-Gerät:
CH₃ d: 1,11 ppm (³J = 6,5 Hz)
CH₃ s: 2,35 ppm
CH₂ dd: 2,76 ppm (²J = 13,6, ³J = 8,7 Hz), dd: 3,96 ppm (²J = 13,6, ³J = 5,5 Hz)
CH m: 3,44 ppm
Ph m 1H: 7,23 ppm, m 2H: 7,35 ppm;
NH₂ brd: 7,94 ppm

¹⁹F-NMR in d₆-DMSO auf 400 MHz-Gerät:
m: -118,7 ppm, m: -123,2 ppm

Der Einsatz von enantiomerenreinem Alanin ergibt bei dieser Synthese ein optisch aktives Produkt. So ergibt L-Alanin S-(+)-1-(2,5-

Difluorphenyl)-2-aminopropan-methansulfonat. Entsprechend ergibt D-Alanin das (R)-Isomer.

- (3) Eine weitere besonders bevorzugte Synthese eines erfindungsgemäßen Amphetamins, ausgehend von einem substituierten Benzol, findet sich nachstehend:

Herstellung von 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-aminopropan-hydrochlorid aus 1,2-Difluorbenzol und N-Phthaloylalanin.

10

50 mmol (10,96 g) Phthaloylalanin (A. K. Bose, F. Greer, C.C. Price, J. Org. Chem, 1958 (23), 1335-1337, M.S.F. Lie Ken Jie, H.B Lao, D.W.Y. Leung, Lipids, 1990 (25), 260-264) werden in 60 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und unter Eiskühlung mit 50 mmol (10,41 g) Phosphorpentachlorid versetzt. Nach wenigen Minuten entsteht eine klare Lösung, die für 1 Stunde gerührt wird. Danach wird das Lösemittel und gebildetes Phosphoroxychlorid im Vakuum vollständig entfernt. Danach wird mit 60 mmol (6,85 g, 6,2 ml) 1,2-Difluorbenzol und 52,5 mmol (12 g) sublimiertem Antimon(III)chlorid versetzt und auf 40 °C erwärmt. Es entsteht eine leicht gelbliche Lösung. Die warme Lösung wird mit 105 mmol (14 g) Aluminiumchlorid in 2 Portionen versetzt. Danach wird 3 h bei 65°C gerührt. Meist kristallisiert die Mischung während dieser Zeit. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und versetzt mit 100ml Dichlormethan. Nachdem sich alles gelöst hat wird die Lösung zu 200 ml kalter 4-molarer Salzsäure geschüttet. Die Methylenechloridphase wird dreimal mit 2-molarer Salzsäure, zweimal mit Wasser gewaschen und über Nacht mit einer Kaliumhydrogencarbonatlösung gerührt. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-phthaloylaminopropan als bräunliches Öl, das etwa 12 % 1-(2,3-Difluorphenyl)-2-phthaloylaminopropan enthält, in nahezu quantitativer Ausbeute. Durch fraktionierte Kristallisation, zuerst

15

20

25

30

tativer Ausbeute. Durch fraktionierte Kristallisation, zuerst aus Isopropanol, dann zweimal aus Methyl-t-Buthylether erhält man reines 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-phthaloylaminopropan in ca. 70 % Ausbeute. Diese Verbindung kann analog J.O. Osby, M.G. Martin, B. Ganem, Tetrahedron Letters, 1984 (25), 2093-2096 mit NaBH₄ in Isopropanol/Wasser und anschließend Essigsäure in 1-(3,4-Difluorphenyl)-1-hydroxy-2-aminopropan gespalten werden. Das Methansulfonat dieser Verbindung kann wie in (3) angegeben in Methansulfonsäure bei 90 °C hydriert und als Hydrochlorid gereinigt werden. Man erhält 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-aminopropanhydrochlorid in 55 % Ausbeute bezogen auf eingesetztes Alanin.

Die Daten dieser Verbindung wurden bereits vorstehend angegeben.

Bei Einsatz von L-Alanin erhält man enantiomerenreines (S)-1-(3,4-Difluorphenyl)-2-aminopropanhydrochlorid. Entsprechend ergibt D-Alanin das (R)-Isomer.

(4) Ursächlich für eine Parkinson-Erkrankung beim Menschen ist eine Degeneration dopaminergener Neurone. Infolgedessen ergibt sich eine Verarmung an Dopamin in den Basalganglien des Gehirns (Dopamin-Unterfunktion).

Potentiell geeignete Wirkstoffe für eine Behandlung der Parkinson-Erkrankung lassen sich im Tiermodell untersuchen. Zweckmäßigerweise lässt sich in einem solchen Tiermodell der Parkinson-Erkrankung eine verminderte funktionelle Dopaminaktivität erreichen, indem Dopamin-Rezeptoren blockiert werden oder indem dopaminerge Neurone zerstört werden.

Im Folgenden wurden Ratten (Sprague-Dawley Ratten; Charles-River, Sulzfeld, Deutschland) als Tiermodell etabliert. Bei der Hal-

5 tung der Ratten wurden konstante, reproduzierbare Bedingungen eingehalten. Die Sprague-Dawley Ratten wurden mit einem Gewicht von etwa 220 bis 300 g im Experiment eingesetzt. Die Ratten wurden in Gruppen gehalten. Es wurde ein Lichtzyklus von 12:12 Stunden eingehalten (eingeschaltetes Licht von 07:00 bis 19:00 Uhr). Alle Ratten waren zwei Wochen vor den Experimenten im gleichen Raum untergebracht. Wasser stand ad libitum zur Verfügung, Standard-Tierfutter wurde einmal täglich in einer Menge von 12 g pro Tier ausgegeben. Alle Experimente wurden zwischen 10 09:00 und 17:00 Uhr durchgeführt und waren in Übereinstimmung mit internationalen ethischen Standards und dem deutschen Tierschutzgesetz. Eine Genehmigung der Tierschutzkommission, Regierungspräsidium Tübingen, ZP 5/01, lag vor.

- 15 (4a) Einfluss eines fluorsubstituierten Amphetamins oder Amphetamin-derivats auf Parkinson-Symptome bei den Sprague-Dawley Ratten.

20 Eine durch Haloperidol induzierte Katalepsie wird hierin als ein Modell für Parkinsonismus verwendet. Bei dem Haloperidol handelt es sich um ein Dopamin-Rezeptor-blockierendes Medikament. Die auf solche Weise induzierte Katalepsie umfasst Akinesie und Rigor. Das Haloperidol-Modell ist durch alle bekannten klinisch effektiven Anti-Parkinson-Medikamente, wie oben beschrieben, be-
25 handelbar.

Eine Dopaminhypofunktion und die in Folge auftretenden Parkinson-Symptome wurden folgendermaßen ausgelöst.

30 Kontrollgruppe:

Das Haloperidol (Haldol, Janssen ®, Deutschland) wurde mit einer Phosphat-gepufferten Kochsalzlösung (phosphate buffered saline,

PBS; Sigma, Deisenhofen, Deutschland) auf eine Konzentration von 0,5 mg pro ml verdünnt. Zwölf Ratten erhielten jeweils eine intraperitoneale (i.p.) Injektion dieser Lösung mit einer absoluten Menge des Haloperidols von 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht und eine Injektion mit PBS.

Testgruppe:

Zwölf weitere Ratten wurden gleichermaßen behandelt, erhielten aber statt der PBS-Injektion ein in PBS gelöstes fluorsubstituiertes Amphetaminderivat 1-(3,4-difluorphenyl)-2-(N-ethylamino)-propan (Formel III). Eine quantitative Erfassung von Akinesie und Rigor im Katalepsietest nach Schmidt et al. (Werner J. Schmidt, Andreas Mayerhofer, Anja Meyer, Karl-A. Kovar, „Ecstasy counteracts catalepsy in rats, an anti-parkinsonian effect?“, Neuroscience Letters 330 (2002) 251-254) ergab, dass bei der Testgruppe Akinesie und Rigor signifikant weniger ausgeprägt waren als bei der Kontrollgruppe.

In Fig. 1 sind die Ergebnisse der Abstiegstests anschaulich dargestellt. Es zeigte sich, dass die Katalepsie bei Ratten nach Behandlung mit Haloperidol (HALO, 0,5mg/kg), gefolgt von einer Injektion PBS (Vehikelkontrolle) mit einer Abstieglatenz von etwa 130 Sekunden deutlich ausgeprägt war. Die Abstieglatenz von mit MDMA (5 mg/kg) behandelten Ratten war mit etwa 30 Sekunden sehr viel geringer, wurde aber noch von den mit 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-(N-ethylamino)-propan (fMDE, Formel (III), 5 mg/kg) behandelten Ratten noch etwas unterschritten.

Mit erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß den Formeln IV, V, VI, VII oder VIII wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

- (4b) Wirkung eines fluorsubstituierten Amphetamins oder Amphetaminderivats auf Dyskinesie.

5 24 Ratten wurden in tiefe Narkose versetzt. Eine Hirnhälfte der Ratten wurde jeweils mit dem Neurotoxin 6-Hydroxy-Dopamin behandelt, das dopaminerge Neuronen in dieser Gehirnhälfte zerstörte. Auf der Körperseite, welche kontralateral zur lädierten Hirnhälfte ist, zeigten so behandelte Tiere eine Parkinson-Symptomatik (Hemi-Parkinson). Anschließend wurden die Tiere
10 für fünfundzwanzig Tage zweimal täglich mit einem Anti-Parkinson-Medikament intraperitoneal behandelt. Dabei handelte es sich um L-DOPA-methylester in einer Menge von 10 mg pro kg Körpergewicht mit Benserazid in einer Menge von 7,5 mg pro kg Körpergewicht (Sigma, Deisenhofen, Deutschland). Unter dieser
15 Behandlung entwickelten die Ratten Dyskinesien der kontralateralen Vorderpfote.

Kontrollgruppe:

20 Unter Weiterführung dieser Behandlung wurden zwölf der vierundzwanzig Ratten zusätzlich mit PBS behandelt.

Testgruppe:

25 Die anderen zwölf Ratten wurden zusätzlich mit einem fluorierten Amphetaminderivat 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-(N-ethylamino)-propan (Formel III) behandelt.

30 Eine quantitative Erfassung ergab eine signifikant verminderte Ausprägung der Dyskinesien bei der Testgruppe.

In Fig. 2 sind die Ergebnisse für die Behandlung anschaulich dargestellt. Eine Dyskinesie-Quantifizierung (AIM = abnormal involun-

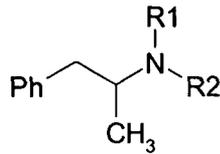
tary movements) wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei der Kontrollgruppe vorgenommen. Die hemiparkinsonoiden, chronisch L-DOPA-vorbehandelten Ratten wurden nach der Behandlung mit dem Anti-Parkinsonmittel (L-DOPA-methylester mit Benzerazid (10 + 7,5 mg/kg)) einer Injektion mit PBS als Vehikelkontrolle unterzogen. Im Vergleich dazu wurde die Dyskinesie-Quantifizierung der Testgruppe, d.h. der zusätzlich mit 1-(3,4-Difluorphenyl)-2-(N-ethylamino)-propan (Formel (III), fMDE, 5 mg/kg) behandelten Tiere, beobachtet. Die Messungen wurden jeweils 60 Minuten nach Behandlung der Tiere aufgenommen. Es zeigte sich, dass die Anzahl der AIM pro 4 min der Tiere durch die Behandlung mit dem fMDE nahezu halbiert werden konnte. Die Wirkung zeigte sich bereits am ersten Tag der fMDE-Gabe. Nach Abschluss des Experiments wurden die Tiere geopfert.

Es wurden weitergehend Untersuchungen zum Suchtpotential der erfindungsgemäßen Amphetamine und Amphetaminderivate durchgeführt. In sogenannten Platzpräferenzversuchen (conditioned place preference experiments) wurde das Suchtpotential mit einer täglichen Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht an den Sprague-Dawley Ratten untersucht. Solche dem Fachmann bekannten Tests werden inzwischen beispielsweise standardmäßig von der U.S.-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde, „Food and Drug Administration“ (FDA), für Schmerzmittel gefordert. Die Tiere zeigten in den bisherigen Untersuchungen kein Anzeichen eines Suchtverhaltens.

Mit erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß den Formeln IV, V, VI, VII oder VIII wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

Patentansprüche

1. Fluorsubstituiertes Amphetamin oder Amphetaminderivat mit der Formel (I)



(I),

wobei

a) mindestens einer der Reste R₁ oder R₂ von H verschieden ist und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher an mindestens einer Position mit Fluor substituiert ist

oder

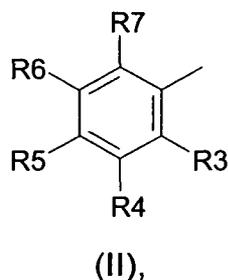
b) die Reste R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder von H verschieden sind und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher mindestens an drei Positionen mit Fluor substituiert ist

oder

c) die Reste R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder von H verschieden sind und Ph ein Phenyl-Ring ist, welcher mindestens an einer Position mit Fluor substituiert ist und mindestens an einer weiteren Position einen von H verschiedenen Substituenten aufweist.

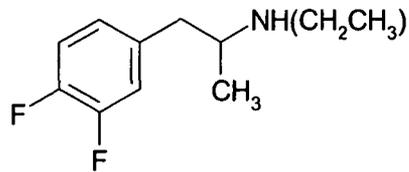
2. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den von H verschiedenen Resten um Alkylgruppen handelt, insbesondere um Alkylgruppen mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt um Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl- oder Octylgruppen.

3. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem mindestens einen von H verschiedenen Substituenten am Phenylring um eine Alkylgruppe handelt, insbesondere um eine Alkylgruppe mit ein bis zehn Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt um eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl- oder Octylgruppe.
4. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Phenyl-Ring die Formel (II) aufweist,



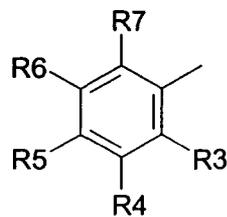
wobei mindestens zwei der Substituenten R3 bis R7, insbesondere mindestens R4 und R5, Fluor sind und und mindestens einer der Reste R1 oder R2 von H verschieden ist.

5. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R1 und/oder der Rest R2 eine Ethyl-Gruppe ist, insbesondere einer der beiden Reste eine Ethyl-Gruppe und der andere H ist.
6. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es die Formel (III) aufweist



(III).

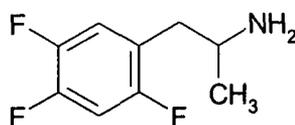
7. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Phenyl-Ring die Formel (II) aufweist,



(II),

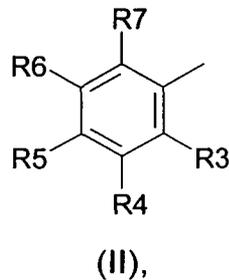
wobei mindestens drei von R3 bis R7 Fluor sind, einer der Reste R1 oder R2 gleich H ist und der andere gleich H oder von H verschieden, insbesondere eine Alkylgruppe, ist.

8. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R1 und R2 gleich H sind.
9. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Amphetamin oder Amphetaminderivat die Formel (IV) aufweist



(IV).

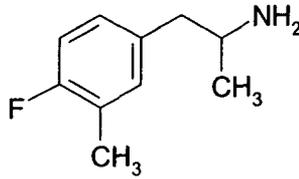
10. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Phenyl-Ring die Formel (II) aufweist



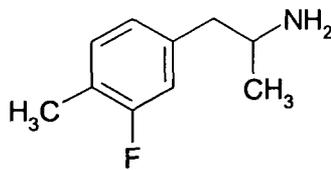
wobei mindestens einer der Substituenten R3 bis R7 Fluor und mindestens ein weiterer eine Alkylgruppe ist.

11. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens R4 Fluor und mindestens R5 eine Alkylgruppe oder mindestens R5 Fluor und mindestens R4 eine Alkylgruppe ist.
12. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der Ansprüche 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass die mindestens eine Alkylgruppe eine Methyl-Gruppe ist.
13. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass einer der Reste R1 oder R2 gleich H ist und der andere gleich H ist oder von H verschieden, insbesondere eine Alkylgruppe, ist.
14. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R1 und R2 gleich H sind.

15. Amphetamin oder Amphetaminderivat nach Anspruch 15, wobei es die Formel (V) oder (VI) aufweist



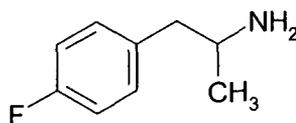
(V)



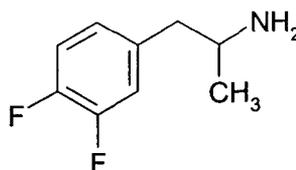
(VI).

16. Verwendung eines fluorsubstituierten Amphetamins oder Amphetaminderivats als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, deren Folgen und/oder zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Therapie neurologischer Erkrankungen.
17. Verwendung eines fluorsubstituierten Amphetamins oder Amphetaminderivats zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Arzneimittels zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, deren Folgen und/oder zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Therapie neurologischer Erkrankungen.
18. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Amphetamin oder Amphetaminderivat einen Phenyl-Ring aufweist, der an mindestens einer Position mit Fluor substituiert ist.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Amphetamin oder Amphetaminderivat einen Phenyl-Ring aufweist, der an mindestens einer Position mit Fluor substituiert ist und an mindestens einer weiteren Position einen von H verschiedenen Substituenten, insbesondere eine Alkylgruppe, aufweist.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 19 dadurch gekennzeichnet, dass das Amphetamin oder Amphetaminderivat am Stickstoff mindestens einen von H verschiedenen Rest, insbesondere eine Alkylgruppe, aufweist.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem fluorsubstituierten Amphetamin oder Amphetaminderivat um eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 handelt.
22. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem fluorsubstituierten Amphetamin oder Amphetaminderivat um eine Verbindung gemäß einer der Formeln (VII) oder (VIII) handelt.



(VII)



(VIII).

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den neurologischen Erkrankungen um Parkinson-Erkrankungen handelt, insbesondere um idiopathische Parkinson-Erkrankungen.
24. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Folgen und/oder Nebenwirkungen um Bewegungsstörungen handelt.
25. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Therapie um eine medikamentöse Therapie handelt, insbesondere mit mindestens einem Anti-Parkinson-Wirkstoff, der insbesondere aus der Gruppe mit Dopaminvorläufern, Decarboxylase-Inhibitoren, Dopamin Agonisten, sämtlichen Wirkstoffen, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyl-transferase (COMT), Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO) und Antagonisten von Acetylcholin oder N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren ausgewählt ist.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Folgen und/oder Nebenwirkungen um Parkinson-Symptome, insbesondere um multiple System-Atrophien und/oder dystonische Syndrome und/oder dyskinetische Syndrome und/oder Tremor, handelt.
27. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Anti-Parkinson-Wirkstoff L-DOPA ist.
28. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Nebenwirkungen um L-DOPA-

induzierte Nebenwirkungen, insbesondere um eine L-DOPA-induzierte Dyskinesie, handelt.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend als Wirkstoff mindestens ein fluorsubstituiertes Amphetamin oder Amphetamin-derivat.
30. Zusammensetzung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.
31. Zusammensetzung nach Anspruch 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben dem mindestens einen fluorsubstituierten Amphetamin oder Amphetamin-derivat mindestens einen Anti-Parkinson-Wirkstoff umfasst, insbesondere mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe mit Dopaminvorläufern, Decarboxylase-Inhibitoren, Dopamin Agonisten, sämtlichen Wirkstoffen, die über eine Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken, Inhibitoren der Catechol-O-methyl-transferase (COMT), Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO) und Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat-(NMDA)-Rezeptoren.
32. Zusammensetzung nach Anspruch 31 dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Anti-Parkinson- Wirkstoff L-DOPA ist.

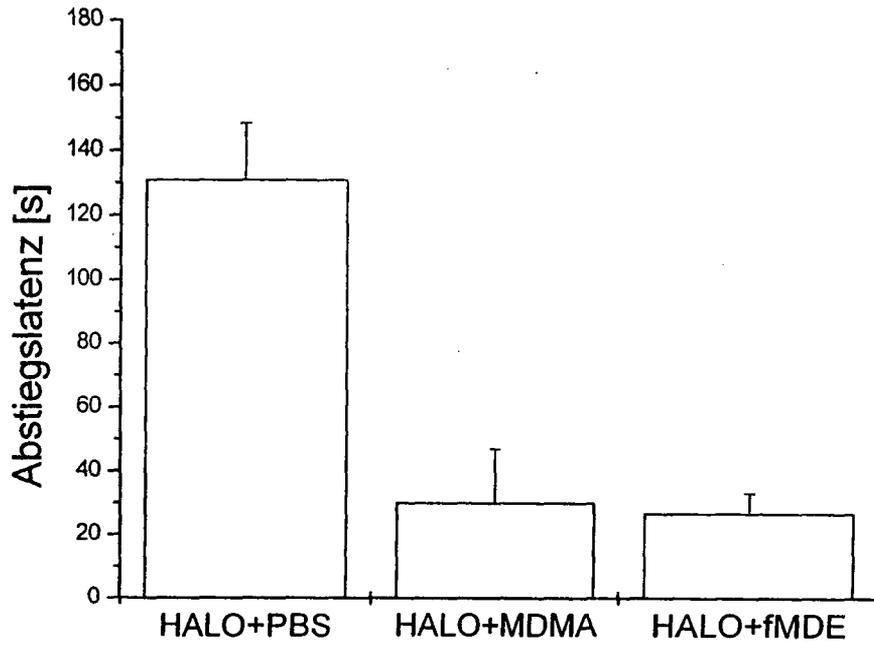


Fig. 1

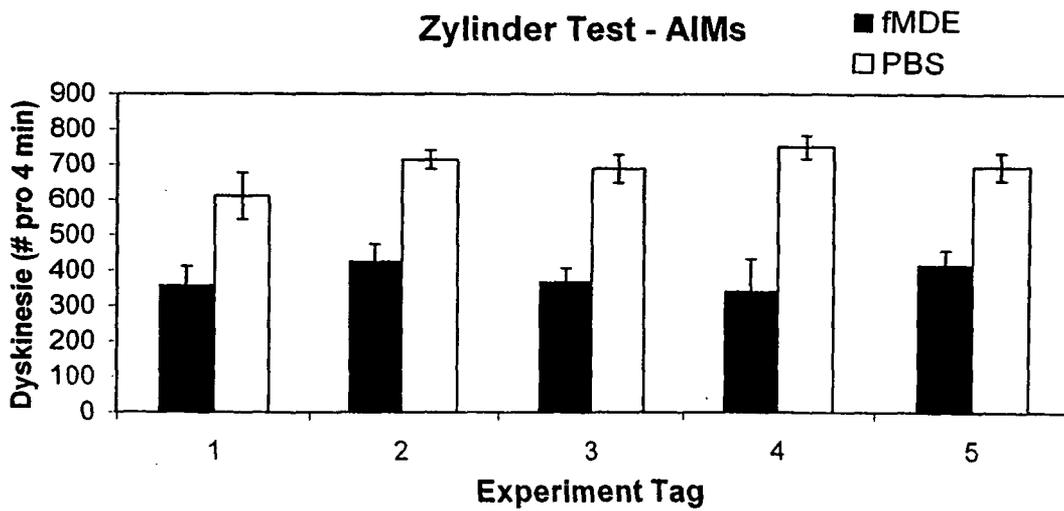


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/002188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C211/27

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-------------------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | EP 0 509 761 A (CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZET [HU]) 21 October 1992 (1992-10-21) | 1, 2, 16-18, 20, 21, 23-32 |
| Y | page 2, lines 7-21; claim 1 | 3-5, 7-15, 19, 22 |
| A | pages 6-7 | 6 |
| X | ----- BE 609 630 A1 (SCIENCE UNION & COMPAGNIE SOC [FR]) 26 April 1962 (1962-04-26) | 1, 16-18, 21 |
| Y | pages 21-23 ----- | 4 |
| | -/-- | |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 Juli 2008

Date of mailing of the international search report

04/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steinreiber, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/002188

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | R. E. TESSEL, J. H. WOODS, R. E. COUNSELL, G. P. BASMADJIAN: THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 192, no. 2, 1975, pages 319-326, XP009102752 | 1,2, 16-18 |
| Y A | the whole document | 5 6 |
| X | ----- FILLER R AND WHITE W: "New Reactions of polyfluoroaromatic compounds. II. Polyfluoroaralkyl amines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1 January 1971 (1971-01-01), pages 2062-2068, XP009102773 ISSN: 0022-4952 page 2062 | 1 |
| Y | | 4,7-9 |
| X | ROMAN DAVID L ET AL: "Distinct molecular recognition of psychostimulants by human and Drosophila serotonin transporters" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, BALTIMORE, MD, vol. 308, no. 2, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 679-687, XP009102738 ISSN: 0022-3565 table 2 | 1,16-19, 22 |
| Y A | | 4 6 |
| X | ----- ROSNER P ET AL: "Isomeric Fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs)" FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS IRELAND LTD, IE, vol. 148, no. 2-3, 10 March 2005 (2005-03-10), pages 143-156, XP004705617 ISSN: 0379-0738 figures 1,3,9 | 1,2 |
| Y A | | 5 6 |
| | ----- -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/002188

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | MEKENYAN O ET AL: "THE MICROCOMPUTER OASIS SYSTEM FOR PREDICTING THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF CHEMICAL COMPOUNDS" COMPUTERS AND CHEMISTRY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 3, 1 January 1990 (1990-01-01), pages 193-200, XP000570516 ISSN: 0097-8485 | 1 |
| Y A | table 2 | 4,5 6 |
| X | O. MEKENYAN, C. MERCIER, D. BONCHEV, JE DUBOIS: "Comparative study of DARC/PELCO and OASIS methods. II. Modelling PNMT inhibitory potency of benzylamines and amphetamines" EUR J MED CHEM, vol. 28, 1993, pages 811-819, XP002487680 | 1 |
| Y | figures 3,4; table 2 | 3,4,7-9 |
| X | TERLECKYJ I A ET AL: "IN VIVO AND IN VITRO PHARMACOLOGIC PROFILE OF TWO NEW IRREVERSIBLE MAO-B INHIBITORS: MDL 72,974A AND FLUORODEPRENYL" ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, NEW YORK, NY, US, vol. 648, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 365-367, XP000981825 ISSN: 0077-8923 abstract; table 1 | 1,2, 16-18, 23-32 |
| X | NAGAI ET AL: "The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 559, no. 2-3, 27 February 2007 (2007-02-27), pages 132-137, XP005907819 ISSN: 0014-2999 | 1,16-18, 21 |
| Y | table 2 | 22 |
| X | WO 2004/112793 A (CHIRON CORP [US]; GLAXOSMITHKLINE [US]; BOYCE RUSTUM S [US]; AURRECOEC) 29 December 2004 (2004-12-29) | 1 |
| Y | page 188; compound 49 | 3,10-15 |
| | ----- -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/002188

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | I. LUKOVITS: "Comparative Studies on Drug-Receptor Binding of Phenylethylamine Derivatives Using Calculated Group Contributio Constants" INTERNATIONAL JOURNAL OF QUANTUM CHEMISTRY, vol. XX, 1981, pages 429-438, XP002487681 | 16-18,21 |
| Y | abstract; table III ----- | 19,22 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/002188

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|-----------------------------|
| EP 0509761 | A | 21-10-1992 | AT 142486 T 15-09-1996 |
| | | | AU 648886 B2 05-05-1994 |
| | | | AU 1484992 A 22-10-1992 |
| | | | BG 61637 B1 27-02-1998 |
| | | | CA 2065134 A1 16-10-1992 |
| | | | CS 9201110 A3 18-11-1992 |
| | | | DE 69213536 D1 17-10-1996 |
| | | | DE 69213536 T2 20-03-1997 |
| | | | DK 509761 T3 17-02-1997 |
| | | | EE 3038 B1 15-10-1997 |
| | | | ES 2092031 T3 16-11-1996 |
| | | | FI 921690 A 16-10-1992 |
| | | | GR 3021505 T3 31-01-1997 |
| | | | HK 1003977 A1 13-11-1998 |
| | | | HU 63560 A2 28-09-1993 |
| | | | IE 921019 A1 21-10-1992 |
| | | | IL 101487 A 19-01-1996 |
| | | | JP 2547151 B2 23-10-1996 |
| | | | JP 6128152 A 10-05-1994 |
| | | | LT 3044 B 25-09-1994 |
| | | | LV 10044 A 10-05-1994 |
| | | | MX 9201732 A1 01-10-1992 |
| | | | NO 921481 A 16-10-1992 |
| | | | NZ 242335 A 27-06-1994 |
| | | | PH 29992 A 29-10-1996 |
| | | | PL 294240 A1 20-09-1993 |
| | | | RO 109603 B1 28-04-1995 |
| | | | SK 278666 B6 10-12-1997 |
| | | | RU 2088617 C1 27-08-1997 |
| | | | ZA 9202355 A 30-12-1992 |
| <hr/> | | | |
| BE 609630 | A1 | 26-04-1962 | NONE |
| <hr/> | | | |
| WO 2004112793 | A | 29-12-2004 | AU 2004249120 A1 29-12-2004 |
| | | | CA 2523015 A1 29-12-2004 |
| | | | EP 1651229 A1 03-05-2006 |
| | | | JP 2007501861 T 01-02-2007 |
| | | | KR 20060018217 A 28-02-2006 |
| | | | US 2005059662 A1 17-03-2005 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002188

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07C211/27

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|-----------------------------------|
| X | EP 0 509 761 A (CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZET [HU]) 21. Oktober 1992 (1992-10-21) | 1,2, 16-18, 20,21, 23-32 |
| Y | Seite 2, Zeilen 7-21; Anspruch 1 | 3-5, 7-15,19, 22 |
| A | Seiten 6-7 | 6 |
| X | BE 609 630 A1 (SCIENCE UNION & COMPAGNIE SOC [FR]) 26. April 1962 (1962-04-26) | 1,16-18, 21 |
| Y | Seiten 21-23 | 4 |
| | -/-- | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Juli 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/08/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steinreiber, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002188

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | R. E. TESSEL, J. H. WOODS, R. E. COUNSELL, G. P. BASMADJIAN: THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, Bd. 192, Nr. 2, 1975, Seiten 319-326, XP009102752 | 1,2, 16-18 |
| Y A | das ganze Dokument | 5 6 |
| X | ----- FILLER R AND WHITE W: "New Reactions of polyfluoroaromatic compounds. II. Polyfluoroaralkyl amines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1. Januar 1971 (1971-01-01), Seiten 2062-2068, XP009102773 ISSN: 0022-4952 | 1 |
| Y | Seite 2062 | 4,7-9 |
| X | ----- ROMAN DAVID L ET AL: "Distinct molecular recognition of psychostimulants by human and Drosophila serotonin transporters" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, BALTIMORE, MD, Bd. 308, Nr. 2, 1. Januar 2004 (2004-01-01), Seiten 679-687, XP009102738 ISSN: 0022-3565 | 1,16-19, 22 |
| Y A | Tabelle 2 | 4 6 |
| X | ----- ROSNER P ET AL: "Isomeric Fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs)" FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS IRELAND LTD, IE, Bd. 148, Nr. 2-3, 10. März 2005 (2005-03-10), Seiten 143-156, XP004705617 ISSN: 0379-0738 | 1,2 |
| Y A | Abbildungen 1,3,9 | 5 6 |
| | ----- -/-- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002188

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|---|-------------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | MEKENYAN O ET AL: "THE MICROCOMPUTER OASIS SYSTEM FOR PREDICTING THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF CHEMICAL COMPOUNDS" COMPUTERS AND CHEMISTRY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 14, Nr. 3, 1. Januar 1990 (1990-01-01), Seiten 193-200, XP000570516 ISSN: 0097-8485 | 1 |
| Y A | Tabelle 2 | 4,5 6 |
| X | O. MEKENYAN, C. MERCIER, D. BONCHEV, JE DUBOIS: "Comparative study of DARC/PELCO and OASIS methods. II. Modelling PNMT inhibitory potency of benzylamines and amphetamines" EUR J MED CHEM, Bd. 28, 1993, Seiten 811-819, XP002487680 | 1 |
| Y | Abbildungen 3,4; Tabelle 2 | 3,4,7-9 |
| X | TERLECKYJ I A ET AL: "IN VIVO AND IN VITRO PHARMACOLOGIC PROFILE OF TWO NEW IRREVERSIBLE MAO-B INHIBITORS: MDL 72,974A AND FLUORODEPRENYL" ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, NEW YORK, NY, US, Bd. 648, 1. Januar 1992 (1992-01-01), Seiten 365-367, XP000981825 ISSN: 0077-8923 Zusammenfassung; Tabelle 1 | 1,2, 16-18, 23-32 |
| X | NAGAI ET AL: "The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, Bd. 559, Nr. 2-3, 27. Februar 2007 (2007-02-27), Seiten 132-137, XP005907819 ISSN: 0014-2999 | 1,16-18, 21 |
| Y | Tabelle 2 | 22 |
| X | WO 2004/112793 A (CHIRON CORP [US]; GLAXOSMITHKLINE [US]; BOYCE RUSTUM S [US]; AURRECOEC) 29. Dezember 2004 (2004-12-29) | 1 |
| Y | Seite 188; Verbindung 49 | 3,10-15 |
| | -/-- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002188

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | I. LUKOVITS: "Comparative Studies on Drug-Receptor Binding of Phenylethylamine Derivatives Using Calculated Group Contributio Constants" INTERNATIONAL JOURNAL OF QUANTUM CHEMISTRY Bd. XX, 1981, Seiten 429-438, XP002487681 | 16-18,21 |
| Y | Zusammenfassung; Tabelle III ----- | 19,22 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002188

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----|------------|-----------------------------|
| EP 0509761 | A | 21-10-1992 | AT 142486 T 15-09-1996 | | | |
| | | | AU 648886 B2 05-05-1994 | | | |
| | | | AU 1484992 A 22-10-1992 | | | |
| | | | BG 61637 B1 27-02-1998 | | | |
| | | | CA 2065134 A1 16-10-1992 | | | |
| | | | CS 9201110 A3 18-11-1992 | | | |
| | | | DE 69213536 D1 17-10-1996 | | | |
| | | | DE 69213536 T2 20-03-1997 | | | |
| | | | DK 509761 T3 17-02-1997 | | | |
| | | | EE 3038 B1 15-10-1997 | | | |
| | | | ES 2092031 T3 16-11-1996 | | | |
| | | | FI 921690 A 16-10-1992 | | | |
| | | | GR 3021505 T3 31-01-1997 | | | |
| | | | HK 1003977 A1 13-11-1998 | | | |
| | | | HU 63560 A2 28-09-1993 | | | |
| | | | IE 921019 A1 21-10-1992 | | | |
| | | | IL 101487 A 19-01-1996 | | | |
| | | | JP 2547151 B2 23-10-1996 | | | |
| | | | JP 6128152 A 10-05-1994 | | | |
| | | | LT 3044 B 25-09-1994 | | | |
| | | | LV 10044 A 10-05-1994 | | | |
| | | | MX 9201732 A1 01-10-1992 | | | |
| | | | NO 921481 A 16-10-1992 | | | |
| | | | NZ 242335 A 27-06-1994 | | | |
| | | | PH 29992 A 29-10-1996 | | | |
| | | | PL 294240 A1 20-09-1993 | | | |
| | | | RO 109603 B1 28-04-1995 | | | |
| | | | SK 278666 B6 10-12-1997 | | | |
| | | | RU 2088617 C1 27-08-1997 | | | |
| | | | ZA 9202355 A 30-12-1992 | | | |
| | | | <hr/> | | | |
| | | | BE 609630 | A1 | 26-04-1962 | KEINE |
| | | | <hr/> | | | |
| | | | WO 2004112793 | A | 29-12-2004 | AU 2004249120 A1 29-12-2004 |
| CA 2523015 A1 29-12-2004 | | | | | | |
| EP 1651229 A1 03-05-2006 | | | | | | |
| JP 2007501861 T 01-02-2007 | | | | | | |
| KR 20060018217 A 28-02-2006 | | | | | | |
| US 2005059662 A1 17-03-2005 | | | | | | |