



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 16 566 T2 2005.12.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 149 102 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 16 566.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB00/00183

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 900 748.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/44752

(86) PCT-Anmeldetag: 19.01.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 03.08.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 31.10.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.12.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.12.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 487/04

A61K 31/5025, A61P 25/00

(30) Unionspriorität:

9901743 27.01.1999 GB

9901744 27.01.1999 GB

9912429 27.05.1999 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Merck Sharp & Dohme Ltd., Hoddesdon,
Hertfordshire, GB

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81679 München

(72) Erfinder:

CARLING, Robert, William, Harlow, Essex CM20
2QR, GB; CASTRO PINIERO, Jose Luis, Harlow,
Essex CM20 2QR, GB; LEWIS, Thomas, Richard,
Harlow, Essex CM20 2QR, GB; MOORE, William,
Kevin, Harlow, Essex CM20 2QR, GB; STREET,
Joseph, Leslie, Harlow, Essex CM20 2QR, GB

(54) Bezeichnung: TRIAZOLOPYRIDAZINERIVATE ALS LIGANDEN FÜR GABA-REZEPTOREN

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 eingelebt, 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] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Klasse von substituierten Triazolopyridazinderivaten und deren Verwendung bei der Therapie. Insbesondere betrifft diese Erfindung substituierte 1,2,4-Triazolo[4,3-b]pyridazin-Derivate, die Liganden für GABA_A-Rezeptoren und deshalb bei der Therapie von gestörten Geisteszuständen geeignet sind.

[0002] Rezeptoren für den bedeutendsten inhibierenden Neurotransmitter, Gamma-Aminobuttersäure (GABA), werden in zwei Hauptklassen unterteilt: (1) GABA_A-Rezeptoren, die Mitglieder der Oberfamilie der ligandengesteuerten Ionenkanäle sind, und (2) GABA_B-Rezeptoren, die Mitglieder der Oberfamilie der G-Protein-verknüpften Rezeptoren sein können. Da die ersten cDNAs codierenden einzelnen GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten geklont waren, ist die Zahl der bekannten Mitglieder der Säugetierfamilie angewachsen und umfaßt wenigstens sechs α-Untereinheiten, vier β-Untereinheiten, drei γ-Untereinheiten, eine δ-Untereinheit, eine ε-Untereinheit und zwei ρ-Untereinheiten.

[0003] Obwohl das Wissen über die Vielseitigkeit der GABA_A-Rezeptor-Genfamilie für unser Verständnis dieses ligandengesteuerten Ionenkanals einen gewaltigen Schritt vorwärts bedeutet, befindet sich die Kenntnis über das Ausmaß der Unterart-Vielseitigkeit noch in einem Anfangsstadium. Es ist gezeigt worden, daß eine α-Untereinheit, eine β-Untereinheit und eine γ-Untereinheit die Minimalanforderung für die Bildung eines vollfunktionellen GABA_A-Rezeptors, der durch transiente Transfektion von cDNAs in Zellen exprimiert wird, darstellen. Wie oben angegeben, existieren auch δ, ε und ρ-Untereinheit, diese sind jedoch in GABA_A-Rezeptorpopulationen nur in geringem Maße vorhanden.

[0004] Die Untersuchungen der Rezeptorgröße und die Sichtbarmachung durch Elektronenmikroskopie lassen schließen, daß, wie andere Mitglieder der Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle, der natürliche GABA_A-Rezeptor in pentamerer Form existiert. Die Auswahl von wenigstens einer α-, einer β- und einer γ-Untereinheit aus einem Repertoire von siebzehn läßt die mögliche Existenz von mehr als 10000 pentameren Untereinheitenkombinationen zu. Darüber hinaus berücksichtigt diese Berechnung nicht die zusätzlichen Permutationen, die möglich wären, wenn die Anordnung von Untereinheiten um den Ionenkanal herum keinen Beschränkungen unterliegt (d.h., es könnten für einen Rezeptor, der aus fünf verschiedenen Untereinheiten besteht, 120 mögliche Varianten existieren).

[0005] Rezeptor-Unterart-Zusammenstellungen, die existieren, sind u.v.a. α1β2γ2, α2β2/3γ2, α3βγ2/3, α2βγ1, α5β3γ2/3, α6βγ2, α6βδ und α4βδ. Unterart-Zusammenstellungen, die eine α1-Untereinheit enthalten, sind in den meisten Bereichen des Hirns vorhanden, und man nimmt an, daß sie über 40% der GABA_A-Rezeptoren in der Ratte ausmachen. Man nimmt an, daß Unterart-Zusammenstellungen, die α2- bzw. α3-Untereinheiten enthalten, etwa 25% und 17% der GABA_A-Rezeptoren in der Ratte ausmachen. Unterart-Zusammenstellungen, die eine α5-Untereinheit enthalten, sind überwiegend im Hippocampus und in der Hirnrinde exprimiert, und man nimmt an, daß sie etwa 4% der GABA_A-Rezeptoren in der Ratte ausmachen.

[0006] Eine charakteristische Eigenschaft aller bekannten GABA_A-Rezeptoren ist die Gegenwart einer Reihe von Modulatorstellen, eine davon ist die Benzodiazepin(BZ)-Bindungsstelle. Die BZ-Bindungsstelle ist die am meisten untersuchte GABA_A-Rezeptormodulatorstelle und ist die Stelle, durch die Anxiolytika, wie z.B. Diazepam und Temazepam, ihre Wirkung entfalten. Vor dem Klonen der GABA_A-Rezeptor-Genfamilie war die Benzodiazepin-Bindungsstelle historisch in zwei Unterarten, BZ1 und BZ2, unterteilt, basierend auf Radioligandenbindungsuntersuchungen. Es ist gezeigt worden, daß die BZ1-Unterart mit einem GABA_A-Rezeptor, der die α1-Untereinheit in Kombination mit einer β-Untereinheit und γ2 enthält, pharmakologisch äquivalent ist. Diese ist die am weitesten verbreitete GABA_A-Rezeptor-Unterart, und man nimmt an, daß sie nahezu die Hälfte aller GABA_A-Rezeptoren im Hirn darstellt.

[0007] Zwei andere bedeutende Populationen sind die α2βγ2- und α3βγ2/3-Unterarten. Zusammen machen sie etwa weitere 35% des gesamten GABA_A-Rezeptor-Repertoires aus. Pharmakologisch scheint diese Kombination mit der zuvor durch Radioligandenbindung definierten BZ2-Unterart äquivalent zu sein, obwohl die BZ2-Unterart auch bestimmte α5-haltige Unterart-Zusammenstellungen umfassen kann. Die physiologische Rolle dieser Unterarten war bisher unklar, da keine ausreichend selektiven Agonisten oder Antagonisten bekannt waren.

[0008] Es wird jetzt angenommen, daß Mittel, die als BZ-Agonisten an α1βγ2-, α2βγ2- oder α3βγ2-Untereinheiten wirken, wünschenswerte anxiolytische Eigenschaften besitzen werden. Verbindungen, die durch Wirkung als BZ-Agonisten Modulatoren der Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptor sind, werden

hierin nachfolgend als "GABA_A-Rezeptoragonisten" bezeichnet. Die α1-selektiven GABA_A-Rezeptoragonisten Alpidem und Zolpidem werden klinisch als Hypnotika verschrieben, was nahelegt, daß wenigstens ein Teil der Sedation, die mit bekannten Anxiolytika, die an der BZ1-Bindungsstelle wirken, assoziiert ist, durch GABA_A-Rezeptoren vermittelt wird, welche die α1-Untereinheit enthalten. Demgemäß geht man davon aus, daß GABA_A-Rezeptoragonisten, die wirkungsvoller an die α2- und/oder α3-Untereinheit binden als an α1, bei der Behandlung von Angst wirksam sein werden, bei verringrigerer Neigung zur Herbeiführung von Sedation. Auch können Mittel, die Antagonisten oder inverse Agonisten an α1 sind, eingesetzt werden, um eine von α1-Agonisten verursachte Sedation oder Hypnose umzukehren.

[0009] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind selektive Liganden für GABA_A-Rezeptoren und daher bei der Behandlung und/oder Prävention von einer Reihe von Störungen des Zentralnervensystems geeignet. Solche Störungen sind u.a. Angststörungen, wie z.B. Panik mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie ohne Panik-Vorgeschichte, Tier- und anderen Phobien, einschließlich sozialer Phobien, Zwangsstörung, Streßstörungen, einschließlich posttraumatischer und akuter Streßstörung, und generalisierte oder substanzinduzierte Angststörung; Neurosen; Konvulsionen; Migräne; depressive oder bipolare Störungen, zum Beispiel einmalige oder rezidivierende schwere depressive Störung, dysthymische Störung, manische Bipolar-I- und Bipolar-II-Störungen und zyklothyme Störung; psychotische Störungen, einschließlich Schizophrenie; Neurodegeneration, die durch zerebrale Ischämie entsteht; Aufmerksamkeitsdefizit; Hyperaktivitätsstörung und Störungen des zirkadianen Rhythmus, z.B. bei Subjekten, die an den Auswirkungen des Jet-Lags oder der Schichtarbeit leiden.

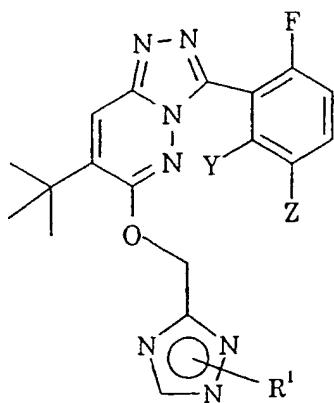
[0010] Weitere Störungen, gegen die selektive Liganden für GABA_A-Rezeptoren von Nutzen sein können, sind u.a. Schmerz und Nozizeption; Erbrechen, einschließlich akutes, verzögertes oder erwartetes Erbrechen, insbesondere durch Chemotherapie oder Bestrahlung hervorgerufenes Erbrechen, sowie postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen; Eßstörungen, einschließlich Anorexia nervosa und Bulimia nervosa; prämenstruelles Syndrom; Muskelkrämpfe oder Spastizität, z.B. bei paraplegischen Patienten; und Gehörschädigung. Selektive Liganden für GABA_A-Rezeptoren können auch als Prämedikation vor der Anästhesie oder kleineren Eingriffen, wie z.B. Endoskopie, einschließlich Magen-Endoskopie, wirksam sein.

[0011] Die WO 98/04559 beschreibt eine Klasse von substituierten und 7,8-ringkondensierten 1,2,4-Triazolo[4,3-b]pyridazin-Derivaten, von denen angegeben wird, daß sie selektive Liganden für GABA_A-Rezeptoren sind, die bei der Behandlung und/oder Prävention von neurologischen Störungen, einschließlich Angst und Konvulsionen, geeignet sind.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt eine Klasse von Triazolopyridazinderivaten zur Verfügung, welche an verschiedenen GABA_A-Rezeptor-Unterarten wünschenswerte Bindungseigenschaften besitzen. Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung besitzen eine gute Affinität als Liganden für die α2- und/oder α3-Untereinheit des menschlichen GABA_A-Rezeptors. Die Verbindungen dieser Erfindung können vorteilhafter mit der α2- und/oder α3-Untereinheit wechselwirken als mit der α1-Untereinheit. Tatsächlich weisen die Verbindungen der Erfindung eine funktionelle Selektivität bezüglich einer selektiven Wirksamkeit für die α2- und/oder α3-Untereinheit, relativ zur α1-Untereinheit, auf.

[0013] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind GABA_A-Rezeptorunterartliganden mit einer Bindungsaffinität (K_i) für die α2- und/oder α3-Untereinheit, gemessen in dem nachstehend beschriebenen Assay, von weniger als 1 nM. Darüber hinaus besitzen die Verbindungen gemäß dieser Erfindung eine funktionelle Selektivität bezüglich einer selektiven Wirksamkeit für die α2- und/oder α3-Untereinheit, relativ zur α1-Untereinheit. Ferner besitzen die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung interessante pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere in bezug auf eine verbesserte orale Bioverfügbarkeit.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verfügung:



(I),

wobei

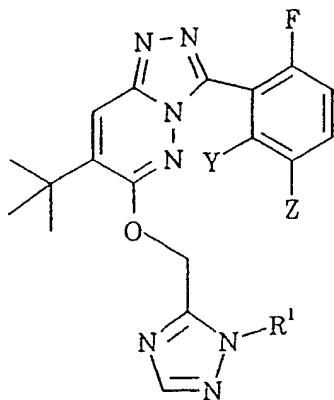
Y Wasserstoff bedeutet und Z Fluor bedeutet oder Y Fluor bedeutet und Z Wasserstoff oder Fluor bedeutet und R¹ Methyl oder Ethyl bedeutet.

[0015] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind vom allgemeinen Umfang der WO 98/04559 umfaßt. Darin findet sich jedoch keine spezielle Offenbarung von Verbindungen, die denen der wie oben definierten Formel I entsprechen.

[0016] Zur medizinischen Verwendung werden die Salze der obigen Verbindungen der Formel I pharmazeutisch annehmbare Salze sein. Andere Salze können jedoch zur Herstellung der Verbindungen der Formel I oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze geeignet sein. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel I sind u.a. Säureadditionssalze, die beispielsweise durch Mischen einer Lösung der Verbindung der Formel I mit einer Lösung einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Succinsäure, Essigsäure, Benzoësäure, Oxa-säure, Citronensäure, Weinsäure, Kohlensäure oder Phosphorsäure, gebildet werden können.

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine wie oben gezeigte Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verfügung, wobei Y und Z beide Fluor bedeuten und R¹ Methyl oder Ethyl bedeutet.

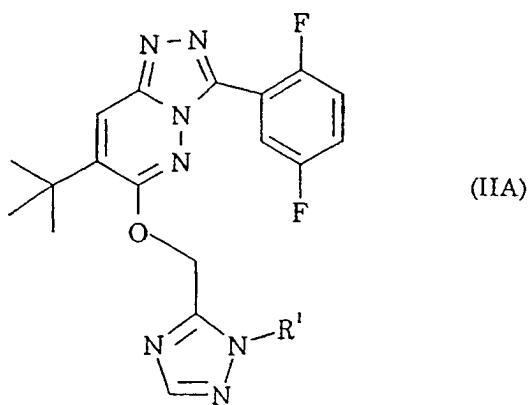
[0018] Eine spezielle Unterklasse der Verbindungen gemäß der Erfindung wird durch die Verbindungen der Formel IA und pharmazeutisch annehmbare Salze davon dargestellt:



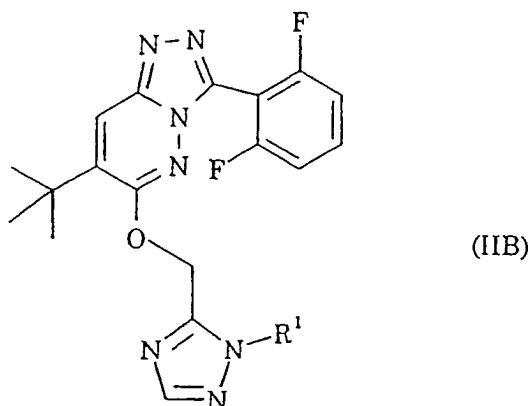
(IA),

wobei Y, Z und R¹ wie oben definiert sind.

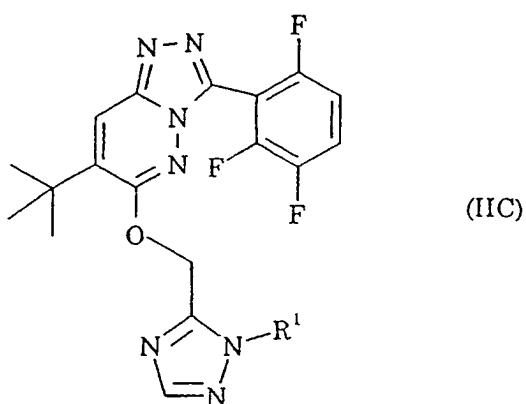
[0019] Spezielle Unterklassen der Verbindungen gemäß der Erfindung werden durch die Verbindungen der Formel IIA, IIB und IIC und pharmazeutisch annehmbare Salze davon dargestellt:



(IIA)



(IIB)



(IIC)

wobei R¹ wie oben definiert ist.

[0020] Bei einer Ausführungsform der Verbindungen gemäß der Erfindung bedeutet der Rest R¹ Methyl.

[0021] Bei einer weiteren Ausführungsform der Verbindungen gemäß der Erfindung bedeutet der Rest R¹ Ethyl.

[0022] Spezielle Verbindungen innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung sind u.a.: 3-(2,5-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-methyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin, 3-(2,5-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin, 3-(2,6-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin, 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorphenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin, 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-methyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorphenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin, 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorphenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]py-

ridazin
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0023] Ebenfalls von der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt wird ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Angst, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, wie sie oben definiert ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

[0024] Ferner von der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt wird ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Konvulsionen (z.B. bei einem Patienten, der an Epilepsie oder einer verwandten Störung leidet), umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, wie sie oben definiert ist, an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

[0025] Die Bindungsaffinität (K_i) der Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung für die $\alpha 3$ -Untereinheit des menschlichen GABA_A-Rezeptors wird zweckmäßigerweise in dem nachstehend beschriebenen Assay gemessen. Die $\alpha 3$ -Untereinheit-Bindungsaffinität (K_i) der Verbindungen der Erfindung beträgt weniger als 1 nM.

[0026] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung rufen eine selektive Potenzierung der GABA-EC₂₀-Reaktion in stabil transfektierten rekombinanten Zelllinien, welche die $\alpha 3$ -Untereinheit des menschlichen GABA_A-Rezeptors exprimieren, hervor, verglichen mit der Potenzierung der GABA-EC₂₀-Reaktion, die in stabil transfektierten rekombinanten Zelllinien, welche die $\alpha 1$ -Untereinheit des menschlichen GABA_A-Rezeptors exprimieren, hervorgerufen wird.

[0027] Die Potenzierung der GABA-EC₂₀-Reaktion in stabil transfektierten Zelllinien, welche die $\alpha 3$ - und $\alpha 1$ -Untereinheiten des menschlichen GABA_A-Rezeptors exprimieren, kann zweckmäßigerweise durch Verfahren gemessen werden, die analog sind zu der in Wafford et al., Mol. Pharmacol., 1996, 50, 670–678, beschriebenen Vorschrift. Das Verfahren wird geeigneterweise unter Verwendung von Kulturen aus stabil transfektierten eukaryotischen Zellen, typischerweise stabil transfektierten Maus-Ltk⁻-Fibroblastenzellen, durchgeführt.

[0028] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung zeigen anxiolytische Wirkung, wie es durch eine positive Reaktion im Elevated-Plus-Maze-Test und im Test mit konditionierter Trinkunterdrückung gezeigt wird (vgl. Dawson et al., Psychopharmacology, 1995, 121, 109–117). Darüber hinaus sind die Verbindungen der Erfindung im wesentlichen nichtsedatierend, wie es durch ein angemessenes Ergebnis, das aus dem Reaktionssensitivitäts(Kettenzieh)-Test (vgl. Bayley et al., Psychopharmacol., 1996, 10, 206–213) erhalten wird, bestätigt wird.

[0029] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können auch eine antikonulsive Wirkung aufweisen. Dies kann durch ihre Fähigkeit, durch Pentylenetetrazol hervorgerufene Anfälle bei Ratten und Mäusen zu blockieren, gezeigt werden, wobei eine Vorschrift analog zu der von Bristow et al. in J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 279, 492–501, beschriebenen Vorschrift befolgt wird.

[0030] Um ihre Verhaltensauswirkungen zu entfalten, sind die Verbindungen der Erfindung hirnpenetrierend; in anderen Worten, diese Verbindungen sind in der Lage, die sogenannte "Blut-Hirn-Schanke" zu durchqueren. Vorteilhafterweise sind die Verbindungen der Erfindung in der Lage, ihre nutzbringende therapeutische Wirkung nach der Verabreichung auf dem oralen Weg zu entfalten.

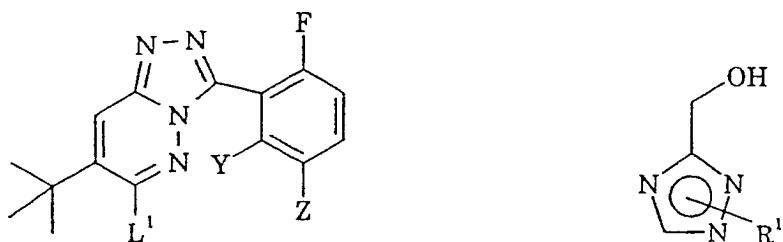
[0031] Die Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, die eine oder mehrere Verbindungen dieser Erfindung in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. Vorzugsweise liegen diese Zusammensetzungen in Einheitsdosisformen, wie z.B. Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Granulaten, sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, dosierten Aerosol- oder Flüssigsprays, Tropfen, Ampullen, Autoinjektionsvorrichtungen oder Zäpfchen, zur oralen, parenteralen, intranasalen, sublingualen oder rektalen Verabreichung oder zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation vor. Zur Herstellung fester Zusammensetzungen, wie z.B. Tabletten, wird der Hauptwirkstoff mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tablettierungsbestandteilen wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbit, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Gummen, und anderen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, z.B. Wasser, vermischt, um eine feste Vorformulierungszusammensetzung zu bilden, die eine homogene Mischung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthält. Wenn diese Vorformulierungszusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, bedeutet dies, daß der Wirkstoff gleichmäßig in der Zusammensetzung dispergiert ist, so daß die Zusammensetzung leicht in gleichwirksame Einheitsdosisformen, wie z.B. Tabletten, Pillen und Kapseln, unterteilt

werden kann. Diese feste Vorformulierungszusammensetzung wird dann in Einheitsdosisformen des oben beschriebenen Typs unterteilt, wobei diese 0,1 mg bis etwa 500 mg des Wirkstoffes der vorliegenden Erfindung enthalten. Typische Einheitsdosisformen enthalten 1 bis 100 mg, zum Beispiel 1, 2, 5, 10, 25, 50 oder 100 mg, des Wirkstoffes. Die Tabletten oder Pillen der neuen Zusammensetzung können überzogen oder auf andere Weise compoundiert werden, um eine Dosierungsform zu erhalten, die den Vorteil einer verlängerten Wirkung besitzt. Zum Beispiel kann die Tablette oder Pille eine innere Dosierungs- und eine äußere Dosierungskomponente enthalten, wobei letztere in Form einer Hülle über der ersteren liegt. Die zwei Komponenten können durch eine magensaftresistente Schicht getrennt sein, die die Auflösung im Magen verhindert und die es der inneren Komponente ermöglicht, intakt in den Zwölffingerdarm zu gelangen oder deren Freisetzung zu verzögern. Verschiedenerlei Materialien können für solche magensaftresistente Schichten oder Überzüge verwendet werden, wobei solche Materialien eine Reihe von Polymersäuren und Mischungen von Polymersäuren mit Materialien, wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und Celluloseacetat, einschließen.

[0032] Die flüssigen Formen, in welche die neuen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder Verabreichung durch Injektion eingebracht werden können, sind u.a. wäßrige Lösungen, geeignet aromatisierte Sirupe, wäßrige oder Ölsuspensionen und aromatisierte Emulsionen mit eßbaren Ölen wie Baumwollsamenöl, Sesamöl, Kokosnussöl oder Erdnußöl, wie auch Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel. Geeignete Dispersions- oder Suspensionsmittel für wäßrige Suspensionen sind u.a. synthetische und natürliche Gummen wie Tragantgummi, Akaziengummi, Alginat, Dextran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine.

[0033] Bei der Behandlung von Angst beträgt ein geeigneter Dosiswert etwa 0,01 bis 250 mg/kg pro Tag, vorzugsweise etwa 0,05 bis 100 mg/kg pro Tag und insbesondere etwa 0,05 bis 5 mg/kg pro Tag. Die Verbindungen können auch in einem Regime 1 bis 4 Mal pro Tag verabreicht werden.

[0034] Die Verbindungen der Formel I, wie sie oben definiert sind, können durch ein Verfahren hergestellt werden, das die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV umfaßt:



(III)

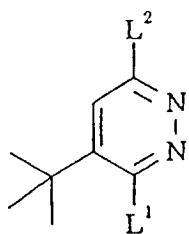
(IV)

wobei Y , Z und R^1 wie oben definiert sind und L^1 eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet.

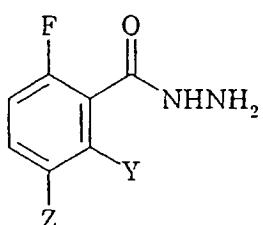
[0035] Die Abgangsgruppe L¹ ist typischerweise ein Halogenatom, insbesondere Chlor.

[0036] Die Reaktion zwischen den Verbindungen III und IV wird zweckmäßigerweise durch Rühren der Reaktanden in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base bewirkt. Typischerweise ist das Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid, und die Base ist eine starke Base, wie z.B. Natriumhydrid. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist das Lösungsmittel Dimethylsulfoxid, und die Base ist Cäsiumcarbonat. Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das Lösungsmittel 1-Methyl-2-pyrrolidinon, und die Base ist Natriumhydroxid, wobei in diesem Fall die Reaktion vorteilhafterweise bei einer Temperatur im Bereich von 0°C durchgeführt wird.

[0037] Die Zwischenprodukte der obigen Formel III können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel V mit einer im wesentlichen äquimolaren Menge eines Hydrazinderivats der Formel VI hergestellt werden:



(V)



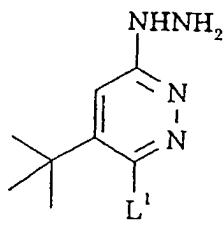
(VI)

wobei Y , Z und L^1 wie oben definiert sind und L^2 eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, gefolgt, wenn nötig, von der Trennung der resultierenden Isomerenmischung durch herkömmliche Mittel.

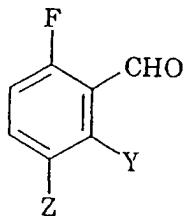
[0038] Die Abgangsgruppe L^2 ist typischerweise ein Halogenatom, insbesondere Chlor. Bei den Zwischenprodukten der Formel V können die Abgangsgruppen L^1 und L^2 gleich oder verschieden sein, geeigneterweise sind sie jedoch gleich, vorzugsweise sind sie beide Chlor.

[0039] Die Umsetzung zwischen den Verbindungen V und VI wird zweckmäßigerweise durch Erwärmen der Reaktanden in Gegenwart einer Protonenquelle, wie z.B. Triethylamin-Hydrochlorid, typischerweise am Rückfluß in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Xylol oder 1,4-Dioxan, durchgeführt.

[0040] Alternativ können die Zwischenprodukte der obigen Formel III durch Umsetzung eines Hydazinderivats der Formel VII mit einem Aldehydderivat der Formel VIII:



(VII)



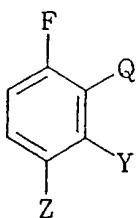
(VIII)

wobei Y , Z und L^1 wie oben definiert sind, gefolgt von der Cyclisierung der dabei erhaltenen intermediären Schiff'schen Base, hergestellt werden.

[0041] Die Umsetzung zwischen den Verbindungen VII und VIII wird zweckmäßigerweise unter sauren Bedingungen, zum Beispiel in Gegenwart einer Mineralsäure, wie z.B. Salzsäure, bewirkt. Die Cyclisierung des resultierenden Schiff'schen Base-Zwischenprodukts kann dann zweckmäßigerweise durch Behandlung mit Eisen(III)chlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem alkoholischen Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol, bei einer erhöhten Temperatur, typischerweise bei einer Temperatur im Bereich von 80°C, durchgeführt werden.

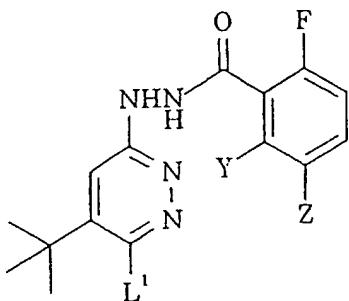
[0042] Die Zwischenprodukte der obigen Formel VII können durch Umsetzung der passenden Verbindung der Formel V, wie sie oben definiert ist, mit Hydrazinhydrat, typischerweise in Isobutylalkohol bei einer erhöhten Temperatur, z.B. einer Temperatur im Bereich von 90°C, oder in 1,4-Dioxan oder Ethanol, bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, gefolgt, wenn nötig, durch die Trennung der resultierenden Isomerenmischung durch herkömmliche Mittel, hergestellt werden.

[0043] Bei einer alternativen Vorgehensweise können die Zwischenprodukte der obigen Formel III durch Umsetzung des wie oben definierten Hydazinderivats der Formel VII mit einer Verbindung der Formel IX:



(IX),

wobei Y und Z wie oben definiert sind und Q ein reaktiver Carboxylatrest ist, gefolgt, wenn nötig, von der Cyclisierung des dabei erhaltenen Hydrazidderivats der Formel X:



(X),

wobei Y, Z und L¹ wie oben definiert sind, hergestellt werden.

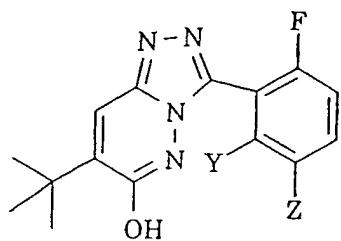
[0044] Geeignete Werte für den reaktiven Carboxylatrest Q sind u.a. Ester, zum Beispiel C₁₋₄-Alkylester, Säureanhydride, zum Beispiel gemischte Anhydride mit C₁₋₄-Alkansäuren, Säurehalogenide, zum Beispiel Säurechloride, und Acylimidazole. Geeigneterweise bedeutet Q einen Säurechloridrest.

[0045] Die Umsetzung zwischen den Verbindungen VII und IX wird zweckmäßigerweise durch Erwärmen in einem Lösungsmittel, wie z.B. 1-Methyl-2-pyrrolidon, auf eine Temperatur, typischerweise im Bereich von 160°C, bewirkt.

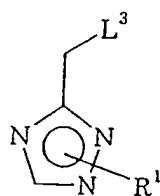
[0046] Alternativ kann die Umsetzung zwischen den Verbindungen VII und IX unter basischen Bedingungen, z.B. in Gegenwart von Triethylamin, geeigneterweise in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Diethylether, und typischerweise bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bewirkt werden. Die Cyclisierung der resultierenden Verbindung der Formel X kann dann zweckmäßigerweise durch Behandlung mit 1,2-Dibrom-1,1,2,2-tetrachlorethan und Triphenylphosphin in Gegenwart einer Base, wie z.B. Triethylamin, geeigneterweise in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Acetonitril, und typischerweise bei einer Temperatur im Bereich von 0°C durchgeführt werden.

[0047] Die Umsetzung zwischen der Verbindung V und Hydrazinhydrat oder Verbindung VI wird, wie oben angegeben, möglicherweise eine Mischung aus isomeren Produkten ergeben, je nachdem, ob das Hydrazin-Stickstoffatom die Abgangsgruppe L¹ oder L² verdrängt. Daher wird möglicherweise in einem gewissen Ausmaß die isomere Verbindung, bei der der Hydrazinrest die Abgangsgruppe L¹ verdrängt, zusätzlich zum benötigten Produkt der Formel III erhalten werden, und gleiches gilt für Verbindung VII. Aus diesem Grund kann es notwendig sein, die resultierende Isomerenmischung durch herkömmliche Mittel, wie z.B. Chromatographie, zu trennen.

[0048] Bei einem weiteren Verfahren können die Verbindungen der Formel I, wie sie oben definiert sind, durch ein Verfahren hergestellt werden, das die Umsetzung einer Verbindung der Formel XI (oder dessen 1,2,4-Triazol[4,3-b]pyridazin-6-on-Tautomer) mit einer Verbindung der Formel XII:



(XI)



(XII) ,

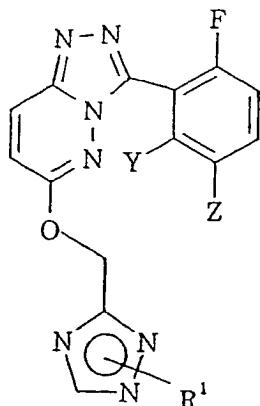
wobei Y, Z und R¹ wie oben definiert sind und L³ eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, hergestellt werden.

[0049] Die Abgangsgruppe L³ ist geeigneterweise ein Halogenatom, typischerweise Chlor oder Brom.

[0050] Die Reaktion zwischen den Verbindungen XI und XII wird zweckmäßigerweise durch Röhren der Reaktanden in einem geeigneten Lösungsmittel, typischerweise N,N-Dimethylformamid, in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. Natriumhydrid, bewirkt.

[0051] Das Zwischenprodukt der obigen Formel XI kann zweckmäßigerweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel III, wie sie oben definiert ist, mit einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Natriumhydroxid, hergestellt werden. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. wäßrigem 1,4-Dioxan, idealerweise bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels bewirkt.

[0052] Bei einem weiteren Verfahren können die wie oben definierten Verbindungen der Formel I durch ein Verfahren hergestellt werden, das die Umsetzung von Trimethylessigsäure mit einer Verbindung der Formel XIII:



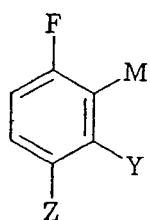
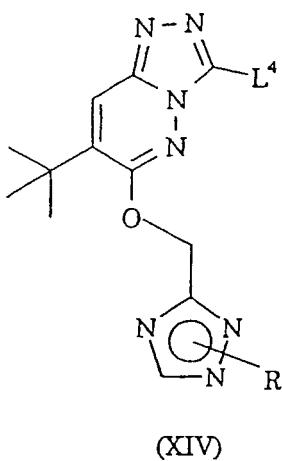
(XIII) ,

wobei Y, Z und R¹ wie oben definiert sind, in Gegenwart von Silbernitrat und Ammoniumpersulfat umfaßt.

[0053] Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt, zum Beispiel in Wasser oder wäßrigem Acetonitril, gegebenenfalls unter sauren Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Trifluoressigsäure oder Schwefelsäure, typischerweise bei einer erhöhten Temperatur.

[0054] Die Zwischenprodukte der Formel XIII entsprechen den wie oben definierten Verbindungen der Formel I, wobei der tert.-Butylsubstituent in der 7-Stellung fehlt, und sie können daher durch Verfahren, analog zu den oben für die Herstellung der entsprechenden Verbindungen der Formel I beschriebenen Verfahren, hergestellt werden.

[0055] Bei noch einem weiteren Verfahren können die Verbindungen der Formel I, wie sie oben definiert sind, durch ein Verfahren hergestellt werden, das die Umsetzung einer Verbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel XV:



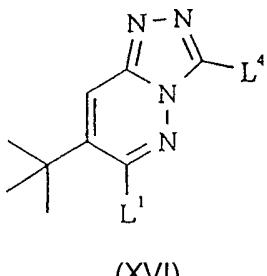
wobei Y, Z und R¹ wie oben definiert sind, M-B(OH)₂ oder -Sn(Alk)₃ bedeutet, wobei Alk eine C₁₋₆-Alkylgruppe, typischerweise n-Butyl, bedeutet, und L⁴ eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators hergestellt werden.

[0056] Die Abgangsgruppe L⁴ ist geeigneterweise ein Halogenatom, z.B. Brom.

[0057] Ein geeigneter Übergangsmetallkatalysator zur Verwendung bei der Reaktion zwischen den Verbindungen XIV und XV umfaßt Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0).

[0058] Die Umsetzung zwischen den Verbindungen XIV und XV wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. N,N-Dimethylformamid, typischerweise bei einer erhöhten Temperatur durchgeführt.

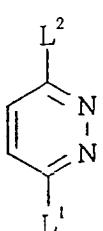
[0059] Die Zwischenprodukte der Formel XIV können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV, wie sie oben definiert ist, mit einer Verbindung der Formel XVI:



wobei L¹ und L⁴ wie oben definiert sind, unter Bedingungen, analog zu den oben für die Umsetzung zwischen den Verbindungen III und IV beschriebenen Bedingungen, hergestellt werden.

[0060] Wenn R¹ Methyl ist, kann das relevante Zwischenprodukt der obigen Formel IV durch die in der EP-A-0421210 beschriebenen Verfahren oder durch Verfahren analog dazu hergestellt werden. Wenn R¹ Ethyl ist, kann das relevante Zwischenprodukt der Formel IV zweckmäßigerweise durch das in den begleitenden Beispielen beschriebene Verfahren hergestellt werden.

[0061] Die Zwischenprodukte der obigen Formel V können durch Umsetzung von Trimethylessigsäure mit einer Verbindung der Formel XVII:



wobei L¹ und L² wie oben definiert sind, in Gegenwart von Silbernitrat und Ammoniumpersulfat unter Bedingungen, die analog zu den oben für die Reaktion zwischen Trimethylessigsäure und Verbindung XIII beschriebenen Bedingungen sind, hergestellt werden.

[0062] Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, können die Ausgangsmaterialien der Formeln VI, VIII, IX, XII, XV, XVI und XVII durch Verfahren, analog zu den in den begleitenden Beispielen beschriebenen Verfahren, oder durch aus dem Stand der Technik gut bekannte Standardverfahren hergestellt werden.

[0063] Während irgendwelcher der obigen Synthesesequenzen kann es notwendig und/oder erwünscht sein, empfindliche oder reaktive Gruppen an irgendwelchen der betroffenen Moleküle zu schützen. Dies kann durch herkömmliche Schutzgruppen erreicht werden, wie denjenigen, die in Protective Groups in Organic Chemistry, Hrsg. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 und T. W. Green & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 beschrieben sind. Die Schutzgruppen können an einem zweckmäßigen nachfolgenden Punkt unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren entfernt werden.

[0064] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0065] Die Verbindungen gemäß dieser Erfindung inhibieren wirksam die Bindung von [³H]-Flumazenil an die Benzodiazepin-Bindungsstelle von menschlichen GABA_A-Rezeptoren, die die α2- oder α3-Untereinheit enthalten, die stabil in LtK⁻-Zellen exprimiert sind.

Reagenzien

- Phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS).
- Assay-Puffer: 10 mM KH₂PO₄, 100 mM KCl, pH 7,4 bei Raumtemperatur.
- [³H]-Flumazenil (18 nM für α1β3γ2-Zellen; 18 nM für α2β3γ2-Zellen; 10 nM für α3β3γ2-Zellen) in Assay-Puffer.
- Flunitrazepam 100 μM in Assay-Puffer.
- Zellen, die in Assay-Puffer resuspendiert sind (1 Schale auf 10 ml).

Ernten von Zellen

[0066] Der Überstand wird von den Zellen entfernt. PBS (etwa 20 ml) wird zugegeben. Die Zellen werden abgeschabt und in ein 50-ml-Zentrifugenrörchen gegeben. Der Vorgang wird mit weiteren 10 ml PBS wiederholt, um sicherzustellen, daß der Großteil der Zellen entfernt wurde. Die Zellen werden durch 20minütiges Zentrifugieren bei 3000 U/Minute in einer Labor-Zentrifuge pelletiert und, falls erwünscht, anschließend eingefroren. Die Pellets werden in 10 ml Puffer pro Schale (25 cm × 25 cm) Zellen resuspendiert.

Assay

[0067] Kann in Platten mit 96 Vertiefungen oder in Röhrchen durchgeführt werden. Jedes Röhrchen enthält:

- 300 μl Assay-Puffer.
- 50 μl [³H]-Flumazenil (Endkonzentration für α1β3γ2: 1,8 nM; für α2β3γ2: 1,8 nM; für α3β3γ2: 1,0 nM).
- 50 μl Puffer oder Lösungsmittelträger (z.B. 10% DMSO), wenn die Verbindungen in 10% DMSO (gesamt) gelöst werden; Testverbindung oder Flunitrazepam (um nichtspezifische Bindung zu ermitteln), 10 μM Endkonzentration.
- 100 μl Zellen.

[0068] Die Assays werden 1 Stunde lang bei 40°C inkubiert, dann auf GF/B-Filtern filtriert, wobei entweder ein Tomtec- oder ein Brandel-Zellernter verwendet wird, gefolgt von Waschen mit 3 × 3 ml eiskaltem Assay-Puffer. Die Filter werden getrocknet und durch Flüssigszintillationszählung gezählt. Die erwarteten Werte für die Gesamtbinding sind 3000–4000 dpm für alle Zählungen und weniger als 200 dpm für die nichtspezifische Bindung, wenn die Flüssigszintillationszählung verwendet wird, oder 1500–2000 dpm für alle Zählungen und weniger als 200 dpm für die nichtspezifische Bindung, wenn mit einem Meltilex-Festszintillationszähler gezählt wird. Die Bindungsparameter werden durch nichtlineare Kleinste-Quadrat-Regressionsanalyse ermittelt, woraus die Inhibierungskonstante K_i für jede Testverbindung berechnet werden kann.

[0069] Die Verbindungen der begleitenden Beispiele wurden in dem obigen Assay getestet, und es wurde gefunden, daß sie alle einen K_i-Wert für die Verdrängung von [³H]-Flumazenil aus der α2- und/oder α3-Untereinheit des menschlichen GABA_A-Rezeptors von weniger als 1 nM besitzen.

BEISPIEL 1

3-(2,5-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-methyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

a) 3,6-Dichlor-4-(1,1-dimethylethyl)pyridazin

[0070] Konzentrierte Schwefelsäure (53,6 ml, 1,0 mol) wurde vorsichtig zu einer gerührten Suspension von 3,6-Dichlorpyridazin (50,0 g, 0,34 mol) in Wasser (1,25 l) zugegeben. Diese Mischung wurde anschließend vor der Zugabe von Trimethylessigsäure (47,5 ml, 0,41 mol) auf 70°C (Innentemperatur) erwärmt. Anschließend wurde eine Lösung von Silbernitrat (11,4 g, 0,07 mol) in Wasser (20 ml) innerhalb von etwa einer Minute zugegeben. Dies führte dazu, daß die Reaktionsmischung ein milchiges Aussehen bekam. Anschließend wurde eine Lösung von Ammoniumpersulphat (230 g, 1,0 mol) in Wasser (0,63 l) innerhalb von 20–30 Minuten zugegeben. Die Innentemperatur stieg auf etwa 85°C an. Während der Zugabe bildete sich das Produkt als ein klebriger Niederschlag. Nach dem Ende der Zugabe wurde die Reaktion weitere 10 Minuten lang gerührt, dann ließ man sie auf Raumtemperatur abkühlen. Anschließend wurde die Mischung auf Eis gegossen und mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht, wobei weiteres Eis nach Bedarf zugegeben wurde, um die Temperatur unterhalb 10°C zu halten. Die wäßrige Lösung wurde mit Dichlormethan (3×300 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft, um 55,8 g Rohprodukt als ein Öl zu ergeben. Dies wurde durch Kieselgelchromatographie mit 0–15% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um 37,31 g (53%) der erwünschten Verbindung zu ergeben. Daten für die Titelverbindung: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 1,50 (9H, s), 7,48 (1H, s); MS (ES $^+$) m/e 205 [MH] $^+$, 207 [MH] $^+$.

b) 3-Chlor-4-(1,1-dimethylethyl)-6-hydrazinylpyridazin

[0071] Zu einer Lösung von 3,6-Dichlor-4-(1,1-dimethylethyl)pyridazin (2,0 g, 9,76 mmol) in Ethanol (30 ml) wurde Hydrazinhydrat (0,34 ml, 10,9 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang unter einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt, um einen Rückstand zu ergeben, zu dem 5N Salzsäure (50 ml) hinzugegeben wurde. Die erhaltene Lösung wurde mit Dichlormethan (20 ml) gewaschen und die wäßrige Schicht auf eine Mischung aus Eis und wäßrigem Ammoniak gegossen. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (1,2 g) zu ergeben. Daten für die Titelverbindung: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ 1,39 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,35 (2H), 7,07 (1H, s), 8,07 (1H, s); MS (ES $^+$) m/e 201, 203 [MH] $^+$.

c) 6-Chlor-3-(2,5-difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-1,2,4-triazol[4, 3-b]pyridazin

[0072] Zu einer Aufschämmung von 3-Chlor-4-(1,1-dimethylethyl)-6-hydrazinylpyridazin (1,3 g, 6,5 mmol) in 0,1N Salzsäure (60 ml) wurde 2,5-Difluorbenzaldehyd (0,70 ml, 6,5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gehalten und dann 40 Minuten lang auf 60°C erwärmt. Man ließ die Reaktionsmischung abkühlen, und der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, getrocknet und in Ethanol (60 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Eisen(III)chlorid-Hexahydrat (5,4 g, 32,5 mmol) in Ethanol (15 ml) tropfenweise innerhalb von 10 Minuten bei 80°C gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang bei 80°C gerührt, man ließ sie abkühlen und entfernte das Lösungsmittel durch Abdampfen unter Vakuum. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst und mit Wasser (3×100 ml), Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung (0,75 g) zu ergeben. Die Daten für die Titelverbindung: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,57 (9H, s), 7,22–7,29 (2H, m), 7,65–7,71 (1H, m), 8,19 (1H, s); MS (ES $^+$) m/e 323 [MH] $^+$.

d) 3-(2,5-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-methyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0073] Zu einer Lösung von (2-Methyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol (0,069 g, 0,4 mmol) und 6-Chlor-3-(2,5-difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin (0,10 g, 0,31 mmol) in DMF (10 ml) wurde Natriumhydrid (0,015 g einer 60%igen Dispersion in Öl, 1,2 Mol-Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 40 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (80 ml) verdünnt, und der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mehrere Male mit Wasser in dem Sinterglastrichter gewaschen. Der Feststoff wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert, um die reine Titelverbindung (0,088 g, 65%) zu ergeben. Daten für die Titelverbindung: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9H, s), 3,89 (3H, s), 5,54 (2H, s), 7,23 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,00 (1H, s); MS (ES $^+$) m/e 400 [MH] $^+$. Anal. Gefunden C, 57,36; H, 4,61; N, 24,60%. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ erfordert C, 57,14; H,

4,79; N, 24,55%.

BEISPIEL 2

3-(2,5-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

a) (2-Ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol

[0074] Zu einer Lösung von 1,2,4-Triazol (10 g, 0,145 mol) in DMF (150 ml) bei Raumtemperatur wurde Natriumhydrid (6,4 g einer 60%igen Dispersion in Öl, 0,16 mol) portionsweise innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Als die Zugabe vollständig war, ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen, anschließend wurde sie in einem Eisbad gekühlt und mit Iodethan (14 ml, 0,174 mol) tropfenweise innerhalb von 10 Minuten versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen, und nach 3stündigem Rühren wurden die Lösungsmittel unter Hochvakuum entfernt, um einen Rückstand zu ergeben, der zwischen Wasser (300 ml) und Ethylacetat (3 × 300 ml) aufgetrennt wurde. Die vereinten organischen Schichten wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und unter Vakuum eingeengt, um einen ölichen Rückstand zu ergeben, der durch Destillation (120°C @ ~ 20 mm Hg) gereinigt wurde, um 1-Ethyltriazol zu ergeben, das mit ~15% DMF (2,4 g) verunreinigt war. Das Rohprodukt (2,4 g, 0,025 mol) wurde in trockenem THF (35 ml) gelöst, auf -40°C abgekühlt und langsam innerhalb von 20 Minuten mit n-Butyllithium (16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan, 0,026 mol) versetzt, wobei die Temperatur konstant gehalten wurde. Anschließend wurde DMF (2,03 ml, 0,026 mol) zugegeben, und nach 15 Minuten ließ man die Reaktionsmischung langsam innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde mit Methanol (20 ml) versetzt, gefolgt von Natriumborhydrid (1 g, 0,026 mol), und die Lösung ließ man 14 Stunden lang röhren. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Salzlösung (50 ml) und Dichlormethan (6 × 50 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und unter Vakuum eingeengt, um einen Rückstand zu ergeben, der durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von 0–5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, um die Titelverbindung als einen nicht ganz weißen Feststoff (0,5 g, 3%) zu ergeben. Daten für die Titelverbindung: 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,75 (2H, s), 5,14 (1H, br. s), 7,78 (1H, s).

b) 3-(2,5-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0075] Diese Verbindung wurde unter Verwendung der in Beispiel 1, Schritte a), b), c) und d), beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei (2-Ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol anstelle von (2-Methyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol in Schritt c) verwendet wurde. Daten für die Titelverbindung: 1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,20 (2H, q, J = 14,6 & 7,3 Hz), 5,54 (2H, s), 7,23–7,27 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,00 (1H, s); MS (ES^+) m/e 414 [MH] $^+$. Anal. Gefunden C, 58,17; H, 5,01; N, 23,79%. $C_{20}H_{21}F_2N_7O$ erfordert C, 58,10; H, 5,12; N, 23,72%.

BEISPIEL 3

3-(2,6-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

a) 6-Chlor-3-(2,6-difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0076] Eine Mischung aus 3,6-Dichlor-4-(1,1-dimethylethyl)pyridazin (2 g, 9,75 mmol), 2,6-Difluorbenzoesäurehydrazid (2,52 g, 14,6 mmol) (WO 95/24403) und Triethylamin-Hydrochlorid (2,01 g, 14,6 mmol) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde 3,5 Tage lang gerührt und am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan verrieben. Sämtlicher ungelöster Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Kieselgel mit 0%–25% Ethylacetat in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, um das benötigte Produkt (0,42 g) zu ergeben. Daten für die Titelverbindung: 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (9H, s), 7,09–7,16 (2H, m), 7,51–7,63 (1H, m), 8,19 (1H, s); MS (ES^+) m/e 323 [MH] $^+$.

b) 3-(2,6-Difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0077] Diese Verbindung wurde aus 6-Chlor-3-(2,6-difluorphenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin und (2-Ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol durch Nacharbeiten des in der WO 98/04559 beschriebenen Verfahrens (Natriumhydrid, DMF) hergestellt. Daten für die Titelverbindung: Schmp. 182°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39–1,45 (12H, m), 4,10–4,16 (2H, m), 5,46 (2H, s), 7,09–7,15 (2H, m), 7,52–7,59 (1H, m), 7,92 (1H, s), 8,00 (1H, s); MS (ES⁺) m/e 414 [MH]⁺; Anal. Gefunden: C, 58,19; H, 5,05; N, 23,80%. C₂₀H₂₁F₂N₇O erfordert: C, 58,10; H, 5,12; N, 23,72%.

BEISPIEL 4

7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorphenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

a) 6-Chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-3-(2,3,6-trifluorphenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0078] 2,3,6-Trifluorbenzoylchlorid (4,0 g) wurde tropfenweise zu einer gekühlten (15°C) Lösung von 3-Chlor-4-(1,1-dimethylethyl)-6-hydrazinylpyridazin (4 g) in trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidon (50 ml) zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und bei verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan durch Verdünnung mit Diethylether auskristallisiert, um die Titelverbindung (5,3 g) als ein farbloses Öl zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 (9H, s), 7,50 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,45 (1H, s); MS (ES⁺) m/z 341/343 [MH]⁺.

b) (2-Ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol: Alternatives Verfahren

[0079] 1,2,4-Triazol (100,0 g, 1,45 mol) in wasserfreiem THF (950 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und in einer Portion mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (220 g, 1,45 mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gerührt, bis die vollständige Auflösung beobachtet wurde. Während im Eis/Wasser-Kühlbad gekühlt wurde, wurde Iodethan (317 g, 2,03 mol) tropfenweise innerhalb eines Zeitraums von 15 Minuten zugegeben, was zu einem Anstieg der Innentemperatur auf 30°C führte. Die Reaktion wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wonach das DBU-Hydroiodid durch Filtration entfernt wurde. Das Filtrat wurde unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre auf -75°C abgekühlt. Hexyllithium (458 ml einer 33%igen Lösung in Hexanen) wurde tropfenweise innerhalb von 25 Minuten zugegeben, wobei die Innentemperatur unter -55°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang gealtert (zurück auf -75°C) und anschließend innerhalb von 10 Minuten tropfenweise mit trockenem N,N-Dimethylformamid (108 ml, 1,39 mol) versetzt, wobei die Innentemperatur unter -60°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde 90 Minuten lang bei -70°C gealtert, dann ließ man sie innerhalb von 30 Minuten auf 0°C erwärmen. Ethanol (340 ml) wurde innerhalb von 10 Minuten zugegeben. Anschließend wurde Natriumborhydrid (26,3 g, 0,695 mol) portionsweise zugegeben, wobei die Innentemperatur unter 6°C gehalten wurde. Nach der Zugabe ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte sie 1 Stunde lang. Dann wurde 2M H₂SO₄ (200 ml) langsam vorsichtig zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 20 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 675 ml eingeengt und in einer Portion mit Natriumsulfat (135 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 35°C erwärmt und 15 Minuten lang gerührt. Die Lösung wurde mit warmem (45°C) Isobutylalkohol (2 × 675 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Fraktionen wurden unter verminderter Druck zu einem Volumen von etwa 450 ml eingeengt, wonach das Produkt auskristallisierte. Heptan (1,125 l) wurde zugegeben und die Aufschämmung unter verminderter Druck eingeengt, um den Großteil des Isobutylalkohols zu entfernen. Heptan wurde zugegeben, um ein Aufschämmungs-Endvolumen von 680 ml zu ergeben. Nach dem Abkühlen auf 0°C ergab die Filtration die Titelverbindung (137 g, 74% aus 1,2,4-Triazol). ¹H-NMR wie für Beispiel 2, Schritt a).

c) 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorphenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0080] Zu dem Produkt von Schritt a) (2,60 g) und dem obigen Produkt (1,0 g) in trockenem Dimethylsulfoxid (10 ml) wurde Cäsiumcarbonat (3,05 g) zugegeben und die Mischung bei 50°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff 24 Stunden lang gerührt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen,

unter verminderter Druck eingedampft und der Rückstand auf Kieselgel (Elutionsmittel 2,5% Methanol-Dichlormethan) chromatographiert. Das Produkt wurde aus Ethylacetat/Diethylether/Isohexan auskristallisiert, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (9H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,53 (2H, s), 7,46 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,18 (1H, s); MS (ES⁺) m/z 432 [MH]⁺.

BEISPIEL 5

7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-methyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorophenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0081] Zu dem Produkt von Beispiel 4, Schritt a), (2,67 g) und (2-Methyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol (hergestellt wie in der EP-A-421210 beschrieben) (0,93 g) in trockenem Dimethylsulfoxid (10 ml) wurde Cäsiumcarbonat (3,14 g) zugegeben und die Mischung bei 50°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff 24 Stunden lang gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, unter verminderter Druck eingeengt und der Rückstand auf Kieselgel (Elutionsmittel 2,5% Methanol-Dichlormethan) chromatographiert. Das Produkt wurde aus Ethylacetat/Diethylether/Isohexan auskristallisiert, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (9H, s), 3,74 (3H, s), 5,50 (2H, s), 7,46 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s); MS (ES⁺) m/z 418 [MH]⁺.

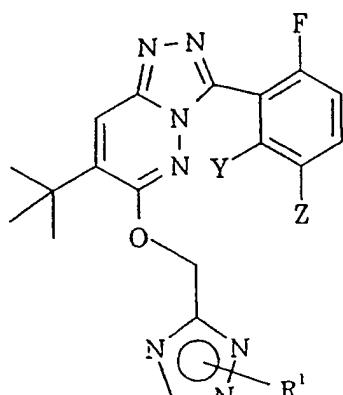
BEISPIEL 6

7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorophenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

[0082] Zu dem Produkt von Beispiel 4, Schritt a) (0,559 g) und (1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methanol (hergestellt wie in der EP-A-421210 beschrieben) (0,20 g) in trockenem Dimethylsulfoxid (2 ml) wurde Cäsiumcarbonat (0,67 g) zugegeben und die Mischung bei 60°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff 48 Stunden lang gerührt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, unter verminderter Druck eingedampft und der Rückstand auf Kieselgel (Elutionsmittel 2% Methanol-Dichlormethan) chromatographiert. Das Produkt wurde aus Ethylacetat/Diethylether auskristallisiert, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (9H, s), 3,85 (3H, s), 5,30 (2H, s), 7,46 (1H, m), 7,86 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,46 (1H, s); MS (ES⁺) m/z 418 [MH]⁺.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon:



(I),

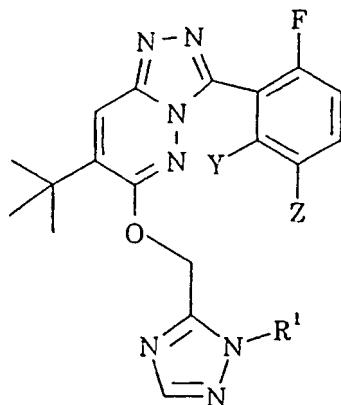
wobei

Y Wasserstoff bedeutet und Z Fluor bedeutet oder Y Fluor bedeutet und Z Wasserstoff oder Fluor bedeutet und R¹ Methyl oder Ethyl bedeutet.

2. Eine wie in Anspruch 1 dargestellte Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares

Salz davon, wobei Y und Z beide Fluor bedeuten und R¹ Methyl oder Ethyl bedeutet.

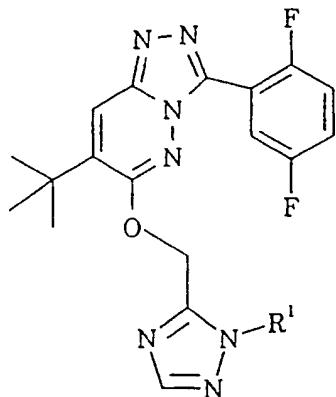
3. Eine wie in Anspruch 1 beanspruchte Verbindung, dargestellt durch Formel IA, und pharmazeutisch annehmbare Salze davon:



(IA),

wobei Y, Z und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

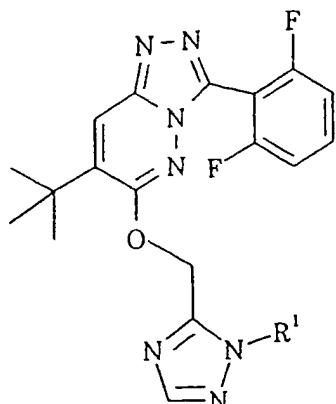
4. Eine wie in Anspruch 3 beanspruchte Verbindung, dargestellt durch Formel IIA, und pharmazeutisch annehmbare Salze davon:



(IIA),

wobei R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist.

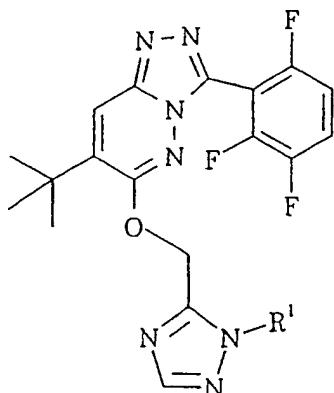
5. Eine wie in Anspruch 3 beanspruchte Verbindung, dargestellt durch Formel IIB, und pharmazeutisch annehmbare Salze davon:



(IIB),

wobei R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist.

6. Eine wie in Anspruch 3 beanspruchte Verbindung, dargestellt durch Formel IIC, und pharmazeutisch annehmbare Salze davon:



(IIC).

wobei R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist.

7. Eine wie in irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche beanspruchte Verbindung, wobei R¹ Methyl bedeutet.

8. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 beanspruchte Verbindung, wobei R¹ Ethyl bedeutet.

9. Eine Verbindung, ausgewählt aus:

3-(2,5-Difluorophenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-methyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin.

3-(2,5-Difluorophenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin.

und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

10. Eine Verbindung, ausgewählt aus:

3-(2,6-Difluorophenyl)-7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

11. Eine Verbindung, ausgewählt aus:

7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorophenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-methyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorophenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin

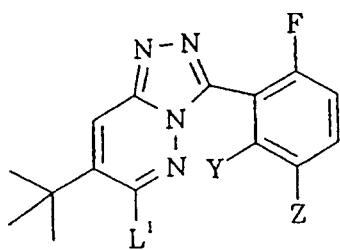
7-(1-(1-Dimethylethyl)-6-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2,3,6-trifluorophenyl)-1,2,4-triazol[4,3-b]pyridazin-

und pharmazeutisch annehmbare Salze davon

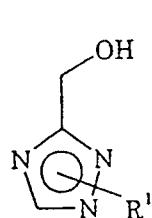
12. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I, wie sie in Anspruch 1 definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält

13. Die Verwendung einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Angst

14. Ein Verfahren zur Herstellung einer wie in Anspruch 1 beanspruchten Verbindung, umfassend:
(A) die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV;

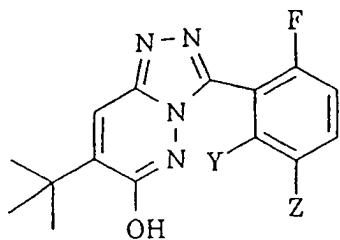


(III)

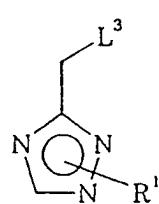


(IV)

wobei Y, Z und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und L¹ eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, oder
(B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel XI (oder ihres 1,2,4-Triazol[4,3-b]pyridazin-6-on-Tautomers) mit einer Verbindung der Formel XII:

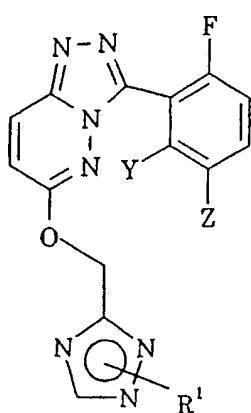


(XI)



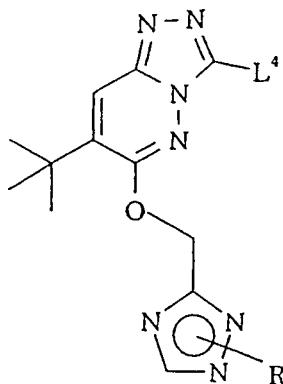
(XII)

wobei Y, Z und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und L³ eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, oder
(C) die Umsetzung von Trimethylessigsäure mit einer Verbindung der Formel XIII:

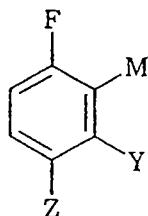


(XIII),

wobei Y, Z und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind, in Gegenwart von Silbernitrat und Ammoniumpersulfat oder
(D) die Umsetzung einer Verbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel XV:



(XIV)



(XV)

wobei Y, Z und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind, M -B(OH)₂ oder -Sn(Alk)₃ bedeutet, wobei Alk eine C₁₋₆-Al-

DE 600 16 566 T2 2005.12.15

kylgruppe bedeutet, und L⁴ eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen