



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 173652

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 403/12, 401/14, 405/14

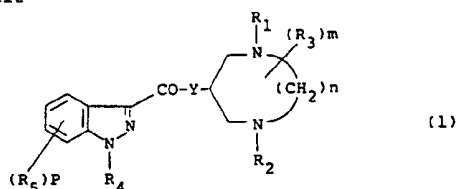
Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	893078	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	28.07.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	28.07.89	(30) Prioritet	29.07.88, JP, 191904/88 20.12.88, JP, 322986/88
(41) Alm. tilgj.	30.01.90		
(44) Utlegningsdato	04.10.93		
(71) Patentsøker	Dainippon Pharmaceutical Co Ltd, 6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JP		
(72) Oppfinner	Tatsuya Kon, Ashiya-shi, Hyogo-ken, JP Shiro Kato, Sakai-shi, Osaka-fu, JP Toshiya Morie, Matsubara-shi, Osaka-fu, JP Tadahiko Karasawa, Toyonaka-shi, Osaka-fu, JP Naoyuki Yoshida, Matsubara-shi, Osaka-fu, JP		
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Oslo		

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte ved fremstilling av et terapeutisk aktivt indazol-3-karboksytsyrederivat

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Det beskrives et indazol-3-karboksytsyrederivat med følgende generelle formel (I) eller dets fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt eller kvaternære ammoniumsalt



hvor Y betyr -NH- eller -O-; R₁ og R₂ er identiske eller forskjellige og hver betyr et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en substituert lavere alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en lavere alkynylgruppe, en usubstituert eller substituert aryl-laverealkylgruppe, en lavere alkoksykarbonylgruppe, en usubstituert eller substituert aralkyloksykarbonylgruppe eller en acylgruppe, eller R₁ og R₂ sammen danner en lavere alkylengruppe; R₃ betyr et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en fenylgruppe; R₄ betyr et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en substituert lavere alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en cykloalkenylgruppe, en lavere alkynylgruppe, en usubstituert eller substituert aryl-laverealkylgruppe, en lavere alkoksykarbonylgruppe, en usubstituert eller substituert aralkyloksykarbonylgruppe eller en acylgruppe; R₅ betyr et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en hydroksylgruppe, en trifluormetylgruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe eller en acylaminogruppe; m betyr et tall på 1, 2, 3 eller 4; n betyr et tall på 1, 2 eller 3, og p betyr et tall på 1, 2, 3 eller 4. Denne forbindelse er nyttig som en kraftig og selektiv antagonist for serotonin 3-(5-HT₃)-reseptoren.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive indazol-3-karboksytsyrederivater som er nyttige som kraftige og selektive antagonister av serotonin 3-(5-HT₃)-reseptor.

5

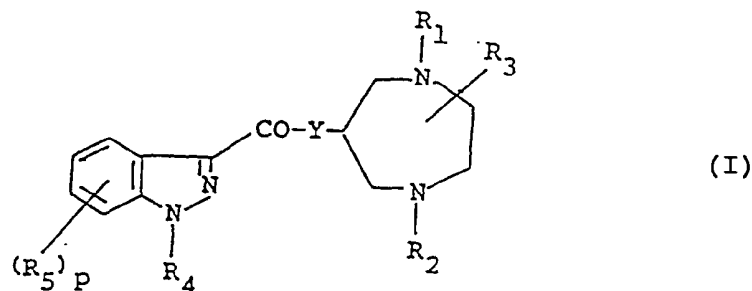
Siden utviklingen av 4-amino-5-klor-N-[(2-dietylamino)etyl]-2-metoksybenzamid [generisk navn: "metoclopramide"; se f.eks. Merck Index, 10. utg., 6019 (1983)] i midten av 1960-årene som antiemetisk middel eller et middel for å forsterke tarmbevegeligheten, er det blitt syntetisert forskjellige substituerte benzamidderivater og heteroaromatiske karboksamidderivater, og deres farmakologiske egenskaper er blitt studert (se f.eks. de utlagte japanske patentskrifter nr. 83737/1977 og 123485/1985 og U.S. patentskrift nr. 4.207.327).

På den annen side er det siden oppdagelsen i slutten av 1970-årene av MDL-72222 (EP-A-67770) og ICS 205-930 (GB-A-2125398), som selektivt antagoniserer serotonin M-reseptoren (nå klassifiseres serotonin M-reseptoren som serotonin 3-reseptor), blitt oppdaget noen antagonister av serotonin 3-reseptoren (se f.eks. EP-A-200444, EP-A-235878 og EP-A-247266). Det er blitt rapportert at disse forbindelser er effektive ikke bare mot kvalme og oppkast som skyldes anticancermidler, migrene og arytmi, men også mot schizofreni, angstnevroses og avhengighet av alkohol, nikotin og narkotika (GB-A-2206788).

De aktuelle oppfinnere gjorde grundige undersøkelser for å finne en ny kraftig og selektiv serotonin 3-(5-HT₃)-antagonist, og de har nå funnet at indazol-3-karboksytsyrederivater med følgende generelle formel (I) og fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter derav og kvaternære ammoniumsalter derav har kraftfull og selektiv antagoniserende aktivitet overfor 5-HT₃-reseptoren.

Oppfinnelsen vedrører således fremstilling av forbindelser med formel (I) eller dets fysiologisk akseptable syreaddi-

sjonssalt eller kvaternære ammoniumsalt



10

hvor

Y betyr -NH- eller -O-;

R₁ betyr et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en fenyl-laverealkylgruppe;

15 R₂ betyr et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe som er usubstituert eller substituert med cykloalkyl, cykloalkenyl, pyridyl eller dioksolanyl, eller betyr en cykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en fenyl-laverealkylgruppe hvori fenyl er usubstituert eller
20 substituert med 1 eller 2 substituenten valgt fra halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, trifluormetyl, cyano og nitro, eller er substituert med fem halogenatomer, eller betyr en benzoylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe;

25 R₃ betyr et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe;

R₄ betyr et hydrogenatom, en usubstituert eller med cykloalkyl, hydroksyl eller okso substituert lavere alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en fenyl-laverealkylgruppe, en lavere alkoksykarbonylgruppe, en benzoylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe;

30

R₅ betyr et hydrogenatom, et halogenatom eller en lavere alkylgruppe; og

p betyr et tall på 1 eller 2.

35

Betegnelsen "lavere" brukt i foreliggende beskrivelse og i de vedliggende krav, betyr hvis intet annet er sagt at en gruppe eller en forbindelse som omfattes av denne betegnelse

se, ikke har mer enn 6, fortrinnsvis ikke mer enn 4, karbonatomer.

Den lavere alkylgruppe og den lavere alkenylgruppe kan være
5 rett eller forgrenet. Spesifikke eksempler på denne lavere alkylgruppe omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, heksyl og isoheksyl. Den lavere alkenylgruppe kan inneholde 1 eller 2 dobbeltbindinger,
10 fortrinnsvis 1 dobbeltbinding. Spesifikke eksempler på den lavere alkenylgruppe omfatter vinyl, propenyl, allyl, isopropenyl, butenyl.

Den lavere alkoksygruppe og den lavere alkoksykarbonylgruppe
15 respektive betyr en (lavere alkyl)-O-gruppe og en (lavere alkyl)-O-CO-gruppe hvori den lavere alkyl del har ovennevnte mening. Spesifikke eksempler på lavere alkoksygrupper er metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, pentyloksy og heksyloksy.

20 Spesifikke eksempler på lavere alkoksykarbonylgrupper omfatter metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, butoksykarbonyl, pentyloksykarbonyl og heksyloksykarbonyl.

25 Cykloalkylgruppen omfatter mettede, alicykliske grupper som har 3-8 karbonatomer. Spesifikke eksempler er cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl og cyklo-oktyl. Cykloalkenylgruppen er fortrinnsvis en umettet,
30 alicyklisk gruppe som har 5-6 karbonatomer og inneholder 1 eller 2 dobbeltbindinger, vanligvis 1 dobbeltbinding, i ringen, og spesifikke eksempler er 2-cyklopenten-1-yl, 2,4-cyklopentadien-1-yl, 1-cykloheksen-1-yl, 2-cykloheksen-1-yl, 3-cykloheksen-1-yl, 2-cyklohepten-1-yl og 2-cyklookten-1-yl.

35 Eksempler på halogenatomer er fluor-, klor-, brom- og jodatomer.

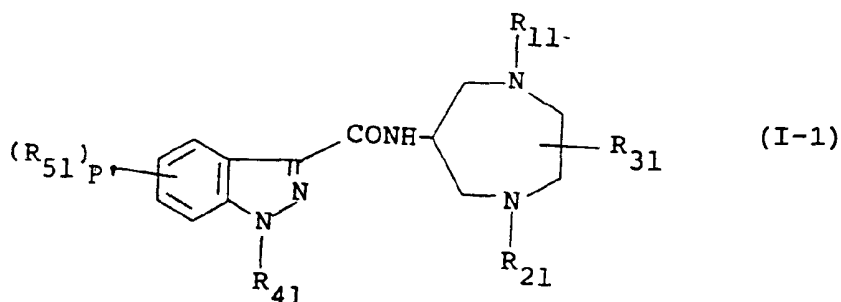
Spesifikke eksempler på den lavere alkanoylgruppe omfatter acetyl, propionyl, butyryl og isobutyryl.

Spesifikke eksempler på substituerte lavere alkylgrupper omfatter 2-hydroksyetyl, 3-hydroksypropyl, cyklopropylmetyl, 2-cyklopropyletyl, cykloheksylmetyl, 1-(cykloheksen-1-yl)metyl, 2-(1-cykloheksen-1-yl)etyl, 2-(1,3-dioksolanyl)-metyl, 2-(2-pyridyl)etyl og 2-, 3- eller 4-pyridylmetyl.

Spesifikke eksempler på en usubstituert eller substituert fenyl-laverealkylgruppe omfatter 2-, 3- eller 4-metylbenzyl, 2-, 3- eller 4-fluorbenzyl, 2,4-, 2,5- eller 3,5-difluorbenzyl, 2,3,4,5,6-pentafluorbenzyl, 2-, 3- eller 4-brombenzyl, 2-, 3- eller 4-klorbenzyl, 2-, 3- eller 4-cyanobenzyl, 3-fluor-5-cyanobenzyl, 2-, 3- eller 4-nitrobenzyl, 2-, 3- eller 4-trifluormetylbenzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl og 1-fenyl-1-metyletyl.

I den generelle formel (I) ovenfor er Y fortrinnsvis -NH-.

En foretrukket gruppe av forbindelser med formel (I) fremstilt ifølge denne oppfinnelse er forbindelser med følgende generelle formel (I-1)



hvor

R_{11} betyr et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe,

R_{21} betyr et hydrogenatom; en lavere alkylgruppe; en lavere alkylgruppe usubstituert eller substituert med C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_5 - C_6 -cykloalkenyl, pyridyl eller dioksolanyl; en C_3 - C_6 -cykloalkylgruppe; en lavere alkenyl-

gruppe; eller en fenyl-lavere alkylgruppe som valgfritt kan være substituert med halogen, lavere alkyl, tri-fluormetyl, lavere alkoksyl, nitro eller cyano,

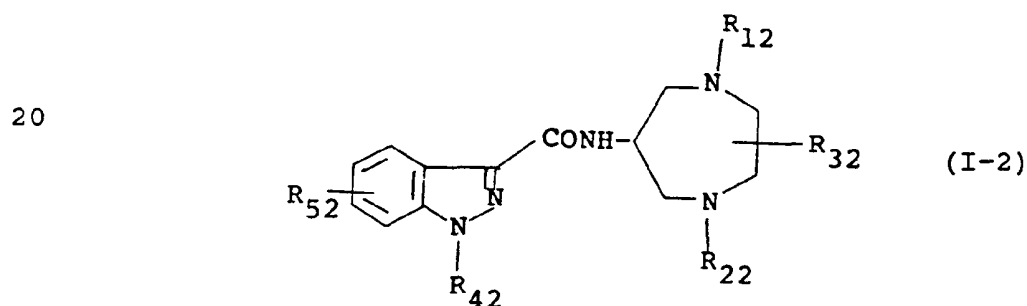
R₃₁ betyr et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe,

5 R₄₁ betyr et hydrogenatom; en lavere alkylgruppe, en lavere alkylgruppe substituert med C₃-C₆-cykloalkyl, hydroksy eller okso; en C₃-C₈-cykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe; en fenyl-laverealkylgruppe; en lavere alkoksykarbonylgruppe; en lavere alkanoylgruppe; eller
10 en benzoylgruppe,

R₅₁ betyr et hydrogenatom, et halogenatom eller en lavere alkylgruppe, og

p' er 1.

15 En mer foretrukket gruppe forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er forbindelser med formel (I-2)



hvor

R₁₂ betyr en alkylgruppe som har 1-4 karbonatomer,

R₂₂ betyr et hydrogenatom; en C₁-C₄-alkylgruppe; en pyridylmetylgruppe; eller en benzylgruppe som valgfritt
30 kan være mono- eller disubstituert med halogen, C₁-C₄-alkyl, trifluormetyl, C₁-C₄-alkoksy eller cyano,

R₃₂ betyr et hydrogenatom eller en alkylgruppe som har 1-4 karbonatomer,

R₄₂ betyr et hydrogenatom, en C₁-C₄-alkylgruppe, en
35 hydroksyetylgruppe, en 2-butanon-3-yl-gruppe, en cyklopropylmetylgruppe, en allylgruppe, en C₅-C₆-cykloalkylgruppe, en benzylgruppe, en C₂-C₄-alkoksykarbonylgruppe, en C₂-C₄-alkanoylgruppe eller en benzoylgruppe,

og

R₅₂ betyr et hydrogenatom eller et halogenatom.

I formel (I-2) er det spesielt foretrukket at

- 5 R₁₂ betyr en metyl- eller etylgruppe,
R₂₂ betyr en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe,
en metylbenzylgruppe, en fluorbenzylgruppe, en klor-
benzylgruppe, en brombenzylgruppe, en trifluormetyl-
benzylgruppe, en metoksybenzylgruppe, en cyanobenzyl-
10 gruppe, en difluorbenzylgruppe, en dimetylbenzylgruppe
eller en pyridylmetylgruppe,
R₃₂ betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe,
R₄₂ betyr et hydrogenatom, en metylgruppe, en etylgruppe,
en propylgruppe,, en butylgruppe, en hydroksyetyl-
15 gruppe, en allylgruppe, en cyklopropylmetylgruppe, en
cyklopentylgruppe, en benzylgruppe, en acetylgruppe,
en propionylgruppe, en benzoylgruppe, en 2-butanon-3-
yl-gruppe, en metoksykarbonylgruppe eller en etoksy-
karbonylgruppe, og
20 R₅₂ betyr et hydrogenatom, et kloratom eller et fluoratom.

Spesifikke eksempler på forbindelsene ifølge oppfinnelsen er gitt nedenfor.

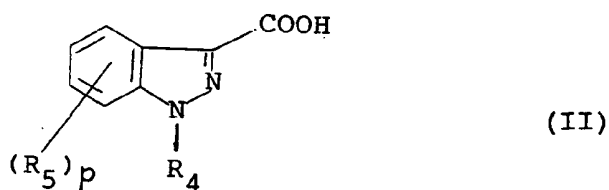
- 25 N-[1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-
6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid,
N-[1-(4-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-
6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid,
N-[1-(3-pyridylmetyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diaze-
pin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid,
30 N-[1-(4-pyridylmetyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diaze-
pin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid,
N-[1-(3-fluorbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-
6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid,
N-[1-(4-fluorbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-
35 6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid og
N-[1-(2-cyanobenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-
6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid.

Forbindelsene med formel (I) ifølge oppfinnelsen kan eksistere i form av et syreaddisjonssalt eller et kvaternært ammoniumsalt. For eksempel kan de være uorganiske syresalter så som hydroklorider, hydrobromider, hydrojodider, sulfater og fosfater, eller organiske syresalter så som oksalater, maleater, fumarater, malonater, laktater, malater, citrater, tartrater, benzoater og metansulfonater. Eksempler på kvaternære ammoniumsalter av forbindelsene med formel (I) er kvaternære ammoniumsalter med lavere alkylhalider så som metyljodider, metylbromider, etyljodider og etylbromider, laverealkyl-laverealkylsulfonater så som metylmetansulfonat og etylmetansulfonat og lavere alkyl-arylsulfonater så som metyl-p-toluensulfonater. Av disse er fysiologisk akseptable salter foretrukket.

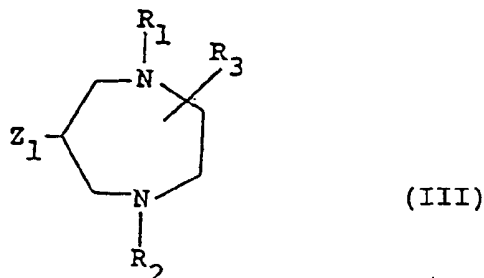
Forbindelsene (I) kan ifølge oppfinnelsen fremstilles ved følgende fremgangsmåter.

Fremgangsmåte (a)

I en utførelse kan forbindelsen (I) fremstilles ved å omsette en forbindelse med følgende generelle formel (II)



hvor R_4 , R_5 og p er som definert ovenfor, eller dens reaktive derivat med en forbindelse med følgende generelle formel (III)



hvor Z_1 er $-NH_2$ eller $-OH$, og R_1 , R_2 , R_3 , n og m er som

definert ovenfor,
eller dens reaktive derivater.

Det reaktive derivat av forbindelsen med formel (II) kan
5 f.eks. være en lavere alkylester, en aktivert ester, et
syreanhydrid, et syrehalid (især et syreklorid) og en dimer
av forbindelsen med formel (II) [se f.eks. J. org. Chem.,
23, 621 (1958)]. Spesifikke eksempler på aktivert ester
omfatter en p-nitrofenylester, en 2,4,5-triklorfenylester,
10 en pentaklorfenylester, en cyanometylester, en N-hydroksy-
succinimidester, en N-hydroksyftalimidester, en 1-hydroksy-
benzotriazolester, en N-hydroksy-5-norbornen-2,3-dikarboks-
amidester, en N-hydroksypiperidinester, en 8-hydroksykino-
linester, en 2-hydroksyfenylester, en 2-hydroksy-4,5-diklor-
15 fenylester, en 2-hydroksypyridinester og en 2-pyridyltiol-
ester. Et symmetrisk blandet syreanhydrid eller et blandet
syreanhydrid kan brukes som syreanhydrid. Spesifikke
eksempler på blandet syreanhydrid er blandede syreanhydrider
med alkylklorformiater, så som etylklorformiat og isobutyl-
20 klorformiat, blandede syreanhydrider med aralkylklorformi-
ater, så som benzylklorformiat, blandede syreanhydrider med
arylklorformiater, så som fenylklorformiat, og blandede
syreanhydrider med alkansyrer, så som isovaleriansyre og
pivalinsyre.

25 Når man bruker forbindelsen med formel (II) i seg selv som
utgangsmateriale, kan omsetningen utføres i nærvær av et
kondenseringsmiddel, så som dicykloheksylkarbodiimid, 1-
etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid, N,N'-
30 karbonyldiimidazol, N,N'-karbonyldisuccinimid, 1-etoksy-
karbonyl-2-etoksy-1,2-dihydrokinolin og difenylfosforylazid.

Eksempler på et reaktivt derivat av forbindelsen med formel
(III), hvori Z_1 er -OH, er litiumsalter eller natriumsalter
35 av forbindelser med formel (III), hvori Z_1 er -OH, i nærvær
av sterke baser så som 1-butyllitium, litiumisopropylamin
eller natriumhydrid.

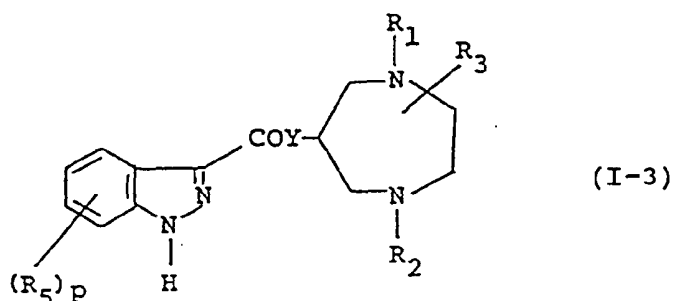
Omsetningen av forbindelsen (II) eller dens reaktive derivat med forbindelsen (III) eller dens reaktive derivat utføres i et løsningsmiddel eller i fravær av et løsningsmiddel. Løsningsmidlet bør velges i henhold til type utgangsmateriale.

- 5 Eksempler på løsningsmidler omfatter aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen og xylene, etere så som dietyl-eter, tetrahydrofuran og dioksan, halogenerte hydrokarboner så som metylenklorid og kloroform, alkoholer så som etanol og isopropanol, etylacetat, aceton, acetonitril, N,N-di-
- 10 metylformamid, dimetylsulfoksyd, etylenglykol og vann. Disse løsningsmidler kan brukes alene eller i kombinasjon med hverandre. Denne omsetning utføres om nødvendig i nærvær av en base. Spesifikke eksempler på slik base er alkalihydroksyder så som natriumhydroksyd og kaliumhydroksyd, alkali-
- 15 bikarbonater så som natriumbikarbonat og kaliumbikarbonat, alkalikarbonater så som natriumkarbonat og kaliumkarbonat og organiske baser så som trietylamin, tributylamin, diisopropyletylamin og N-metylmorfolin. Forbindelsen (III), hvori Z_1 er $-NH_2$, kan brukes i overskudd for å tjene som base
- 20 samtidig. Andelen av forbindelsen (III) med hensyn på forbindelsen (II) er ikke spesielt viktig. Vanligvis er det foretrukket å bruke forbindelsen (III) i en mengde på 1-3 mol, især 1-1,5 mol, pr. mol av forbindelsen (II).
- 25 Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av type utgangsmaterialer. Vanligvis kan den være $30^\circ C$ til ca. $200^\circ C$, fortrinnsvis ca. $10^\circ C$ til ca. $150^\circ C$. Hvis forbindelsen (II), dens reaktive derivat, forbindelsen (III) eller dens reaktive derivat inneholder funksjonelle grupper, er det
- 30 ønskelig å beskytte dem på vanlig måte og fjerne de beskyttende grupper etter omsetningen.

Fremgangsmåte (b)

- 35 Forbindelser med formel (I), hvor R_4 er som definert men ikke hydrogen, kan også fremstilles ved å omsette en forbindelse med den generelle formel (I-3)

5



10

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , Y , m , n og p er som definert
tidligere,
med en forbindelse med formel (IV)



15

hvor X_1 betyr en rest av en reaktiv ester av en
alkohol, R_{43} betyr gruppene definert for R_4 ovenfor,
men ikke hydrogen.

20

Resten av den reaktive ester av en alkohol betegnet med X_1 i
formel (IV), kan f.eks. være et halogenatom så som klor,
brom eller jod, en lavere alkylsulfonyloksygruppe så som
metansulfonyloksy og etansulfonyloksy, eller en arylsulfonyl-
loksygruppe så som benzensulfonyloksy og p-toluensulfonyl-
oksy. Hvor R_{43} er en benzoyl- eller lavere alkanoylgruppe,
kan man bruke et syreanhydrid av en karboksylsyre som
tilsvarer R_{43} som forbindelse (IV).

25

30

35

Omsetningen av forbindelsen (I-3) med forbindelsen (IV)
utføres vanligvis i et egnet løsningsmiddel. Spesifikke
eksempler på løsningsmidler omfatter aromatiske hydro-
karboner så som benzen, toluen og xylen, ketoner så som
aceton og metyletylketon, etere så som tetrahydrofuran og
dioksan, alkoholer så som etanol og isopropylalkohol, aceto-
nitril, kloroform, etylacetat, N,N-dimetylformamid og di-
metylsulfoksyd. Disse løsningsmidler kan brukes alene eller
i kombinasjon med hverandre. Om ønskelig utføres reaksjonen
i nærvær av en base. Spesifikke eksempler på baser kan være
de samme som beskrevet ovenfor i fremgangsmåte (a). Hvis man

bruker en forbindelse med formel (IV), hvor X_1 er klor eller brom, får tilsetningen av et alkalimetalljodid, så som natriumjodid eller kaliumjodid, reaksjonen til å forløpe jevnt og pent.

5

Andelen av forbindelsen med formel (IV) i forhold til forbindelsen med formel (I-3) er ikke vesentlig og kan varieres over et vidt område. Vanligvis er det hensiktsmessig å bruke forbindelsen med formel (IV) i en mengde på 1-5 mol, især 1-2 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (I-3). Reaksjonstemperaturen, som avhenger av typen av utgangsmaterialer, vil vanligvis være ca. 50°C til ca. 200°C. Hvis forbindelsen (I-3) eller forbindelsen (IV) har funksjonelle grupper, er det ønskelig å beskytte dem på vanlig måte og fjerne de beskyttende grupper etter omsetningen.

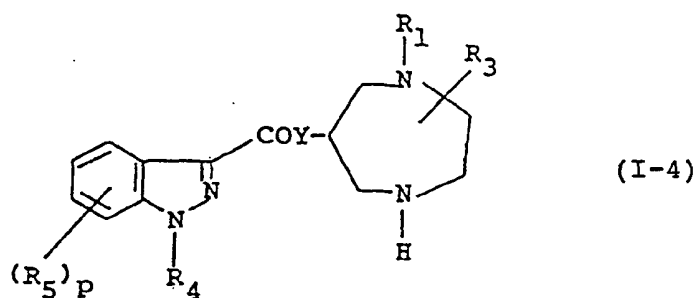
15

Fremgangsmåte (c)

Forbindelser med formel (I), hvor R_1 og R_2 er som definert ovenfor men ikke hydrogen, kan også fremstilles ved å omsette en forbindelse med den generelle formel (I-4)

20

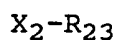
25



30

hvor R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Y , m , n og p er som definert ovenfor,

med en forbindelse med følgende formel (V)



(V)

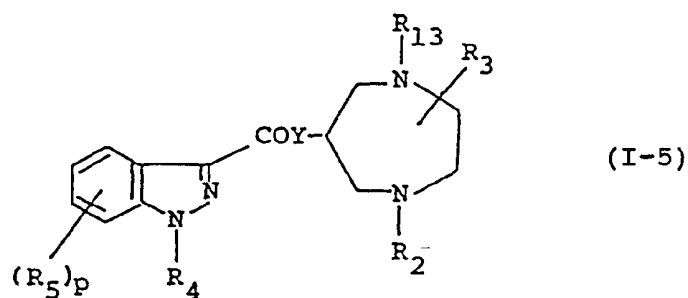
35

hvor X_2 betyr den samme reaktive esterrest som nevnt med hensyn på X_1 , og R_{23} betyr de grupper som er definert ovenfor for R_2 unntatt hydrogen.

Vanligvis kan omsetningen mellom forbindelsen med formel (I-4) og forbindelsen med formel (V) utføres idet man bruker samme fremgangsmåte og betingelser som beskrevet ovenfor i fremgangsmåte (b). Hvis R_{23} i formel (V) er en benzoyl- eller lavere alkanoylgruppe, kan et syreanhydrid eller en karboksylsyre som tilsvarer R_{23} også brukes som forbindelse (V). Når forbindelsen med formel (I-4) eller forbindelsen med formel (V) har funksjonelle grupper, er det ønskelig å beskytte dem på vanlig måte og fjerne de beskyttende grupper etter omsetningen.

Fremgangsmåte (d)

Forbindelser med formel (I), hvor enten R_1 og R_2 er et hydrogenatom eller både R_1 og R_2 er hydrogenatomer, kan også fremstilles ved katalytisk å redusere en forbindelse med den generelle formel (I-5)



hvor R_{13} betyr en usubstituert eller substituert benzylgruppe, og R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y og p er som definert ovenfor,

i nærvær av en katalysator, så som palladium-trekull, Raney-nikkel eller platinaoksyd, i samsvar med kjente fremgangsmåter, f.eks. i et løsningsmiddel.

Løsningsmidlet kan være et som vanligvis brukes i katalytiske reduksjoner, så som alkoholer (f.eks. etanol eller metanol), vann og eddiksyre. Reaksjonstemperaturen er vanligvis 0-80°C. Hvis forbindelsen med formel (I-5) har funksjonelle

grupper, er det ønskelig å beskytte dem på vanlig måte og fjerne de beskyttende grupper etter omsetningen.

Forbindelsene med formel (I) som man har fått ved en av disse fremgangsmåter, kan isoleres og renses ved kjente
5 metoder, f.eks. kromatografi, omkrystallisering og utfelling på nytt.

Avhengig av hvilke utgangsmaterialer og reaksjonsbetingelser som velges, kan man få forbindelsen med formel (I) i form av
10 en fri base eller et syreaddisjonssalt. Syreaddisjonssaltet kan omdannes til en fri base ved tradisjonelle fremgangsmåter, f.eks. ved å behandle det med en base så som et alkalikarbonat eller et alkalihydroksyd. Den frie base på den annen side kan omdannes til et syreaddisjonssalt ved å
15 behandle det med en syre i overensstemmelse med kjente metoder.

De kvaternære ammoniumsalter av forbindelsen med formel (I) kan fremstilles ved å omsette forbindelsen (I) med en forbindelse som er sammensatt av en alkylgruppe eller en
20 benzylgruppe og en anionisk komponent, så som et halogenid, et lavere alkylsulfat, et lavere alkylsulfonat, et substituert eller usubstituert benzensulfonat eller et nitrat (f.eks. metyljodid eller benzylbromid).

25 Denne omsetning kan utføres ved konvensjonelle fremgangsmåter for å fremstille kvaternære ammoniumsalter, og de to forbindelser omsettes i et løsningsmiddel eller uten.

Spesifikke eksempler på løsningsmidler omfatter aromatiske
30 hydrokarboner så som benzen, toluen og xylen, etere så som tetrahydrofuran og dioksan, dialkylketoner så som aceton, metyletylketon og metylisobutylketon, lavere alkoholer så som metanol, etanol og isopropylalkohol, acetonitril, N,N-dimetylformamid og blandinger av disse. Reaksjonstemperaturen som kan variere med typen av utgangsmaterialer og
35 løsningsmiddel, er vanligvis ca. 10°C til ca. 130°C, og reaksjonstiden er vanligvis 10 min. til 72 timer.

Forbindelsene med formel (III), som brukes som utgangsmateriale i fremgangsmåte (a), kan fremstilles som beskrevet i eksemplene 72-110 i det etterfølgende.

- 5 Forbindelsene med formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse har kraftfull og selektiv antagoniserende aktivitet mot serotonin 3-(5-HT₃), og de farmakologiske virkninger hos typiske eksempler på forbindelsene med formel (I) kan vises ved følgende forsøk in vitro og in vivo.

10

Forsøk 1: Virkning på "Von Bezold-Jarisch"-refleksen i rotter (antagoniserende serotonin 3-reseptoraktivitet)

- Forsøket ble utført i det vesentlige ifølge fremgangsmåten som er beskrevet av Fozard et al. [cf. Arch. Pharmacology, 15 326, 36-44 (1984)]. Mannlige "Wistar"-rotter som veide 250-350 g, eller mannlige SD-rotter som veide 300-400 g, ble bedøvet med uretan (1,5 g/kg, intraperitonealt) og plassert på ryggen. Elektrokardiogram (lead II) og hjertehastighet hos dyrene ble nedtegnet på en blekkskrivende oscillograf 20 via en biofysikalsk forsterker og et pulshastighetstakometer respektive. Når 2-metylserotonin (5-HT₃-agonist) ble administrert i en mengde av 10-30 µg/kg intravenøst, minsket hjertehastigheten forbigående ("Von Bezold-Jarisch"- 25 refleks). Etter at reaksjonen hadde stabilisert seg etter gjen-tatt administrasjon av 2-metylserotonin ved 15 minutters intervaller, ble forsøksforbindelsen (1 µg/kg) administrert intravenøst 3 min. før administrasjon av 2-metylserotonin. Forsøksforbindelsens inhibisjonshastighet 30 ble beregnet som følger:

Inhibisjonshastighet (%) =

- 35 $(1 - \frac{\text{Verdi etter forsøksforbindelse}}{\text{Verdi før forsøksforbindelse}}) \times 100$

Inhibisjonshastigheten er vist i tabell 1.

Tabell 1Virkning på "Von Bezold-Jarisch"-refleksen i rotter

	Forsøks- forbindelse	Inhibisjons- hastighet	Forsøks- forbindelse	Inhibisjons- hastighet
5	1(a) *	82	16	85
	1(b)	83	17	91
	3	92	23	86
	5	78	33	96
10	6	75	46	70
	7	84	48	79
	8	77	52	89
	10	82	53	83
	11	95	67	72
15	13	83	69	90

*) Forbindelse fra eksempel 1(a) (forbindelse = eksempelnr.)

20 Forsøk 2: Virkning på cisplatin-indusert brekning i fritte
og akutt toksisitet i mus

Mannlige fritter (Marshall Lab., USA) som veide ca. 1 kg ble
brukt. For intravenøs injeksjon ble det implantert en kanyler
i cervikalåren under pentobarbitalanestesi. Eksperimentene
startet 3 eller 4 dager etter operasjonen. Saltoppløsning
(2 ml/kg) for kontrollgruppen og en dose (0,03 mg/kg) av
forsøksforbindelsen for den behandlede gruppe ble admini-
strert to ganger, dvs. 30 min. før og 45 min. etter admini-
strasjon av 10 mg/kg cisplatin (Sigma, USA) i saltoppløs-
ning. Antall emetiske reaksjoner i 3 timer etter administra-
sjon av cisplatin ble nedtegnet, og inhibisjonshastigheten
av forsøksforbindelsen ble beregnet som følger:

$$\text{Inhibisjonshastighet (\%)} = \frac{\text{Gjennomsnittlig antall emetiske reaksjoner i den}}{\text{Gjennomsnittlig antall emetiske reaksjoner i}} \times 100$$

35 (1- behandlede gruppe)

kontrollgruppen

Alle forsøksforbindelser ble administrert intravenøst.

Akutt toksisitetstest ble utført med mannlige Std-ddY-mus som veide 25-30 g. Forsøksforbindelsene oppløst eller suspendert i 0,5 % tragantløsning ble administrert intra-peritonealt. Dødeligheten ble iakttatt i 7 dager etter administrasjonen.

Resultatene er vist i tabell 2.

Tabell 2

Virkning på cisplatin-indusert brekning i fritte
og akutt toksisitet i mus

Forsøks- forbindelse	Hemming av emetiske reaksjoner i fritter Inhibisjons hastighet (%)	Akutt toksisitet i mus [dose: 100 mg/ kg (i.p.)]
1(a)*	89	1/5**
8	71	0/5
16	82	0/5
17	62	1/5
32	62	0/5
33	44	2/5
53	29	1/5

*) Forbindelsen fra eksempel 1(a), i det følgende identisk med eks.nr.

**) Antall døde dyr/antall anvendte dyr

Som man kan se av forsøksresultatene ovenfor, har forbindelsene med formel (I) og deres fysiologisk akseptable syre-addisjonssalter og katernære ammoniumsalter kraftig antagonistiserende serotonin 3-(5-HT₃)-reseptorvirkning og kan brukes ved behandling og forebygging av forskjellige sykdommer som er indusert ved stimulering av serotonin 3-(5-HT₃)-reseptor, f.eks. behandling og forebygging av anoreksi, kvalme, oppkast og underlivslidelser i akutt og kronisk gastritis, gastrisk og duodenalt ulcus, gastrisk nevrose, og gastroptose, forstyrrelser i spise-, galle- og urinkanalen, diaré og forstoppelse i irritabelt tarm- eller karsinoid-syndrom. De kan også brukes ved behandling og forebygging av

kvalme og oppkast etter administrasjon av anticancermidler, så som cisplatin- og røntgenbehandling, og bevegelses-sykdommer så som bilsyke, sjøsyke og luftsyke; hodepine, migrene og trigeminusneuralgi; og behandling av psykotiske
5 lidelser så som angst, agoni, schizofreni og mani, dementia, sanseforstyrrelser, stressrelaterte psykiatriske forstyrrelser, hjerteforstyrrelser (så som arytmi og angina pectoris), fedme, lungeemboli, rhinitis, serotonin-indusert rhinofati, insomnia og smerte. De kan også brukes til å behandle og
10 forebygge forgiftning ved vanedannende medisiner, så som morfin, nikotin og amfetamin.

De kan administreres oralt, parenteralt eller intrarektalt. Den kliniske dose av forbindelsen med formel (I) eller dens
15 fysiologisk akseptable salter eller kvaternære ammonium-salter varierer med typen av forbindelse, administrasjonsveien, alvoret i sykdommen, pasientens alder etc. Vanligvis er den 0,0001-20 mg/kg/dag, fortrinnsvis 0,001-5 mg/kg/dag.

20 Forbindelsen med formel (I) og dens salt administreres vanligvis i form av en farmasøytisk blanding som er fremstilt ved å blande med farmasøytisk akseptable bærerstoffer. De farmasøytiske bærerstoffer kan være slike substanser som
25 vanligvis brukes på det farmasøytiske område og som ikke reagerer med forbindelsen med formel (I) eller dens salt. Spesifikke eksempler omfatter sitronsyre, glutaminsyre, glysin, laktose, inositol, glukose, mannitol, dekstrin, sorbitol, cyklodekstrin, stivelse, sukrose, metyl-p-hydroksybenzoat, magnesiumaluminosilikat-tetrahydrat, syntetisk
30 aluminiumsilikat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumkarboksymetylcellulose, hydroksypropylstivelse, kalsiumkarboksymetylcellulose, ionebytterharpiks, metylcellulose, gelatin, akasie, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose med lav substitusjonsgrad, hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, silika, magnesiumstearat, talkum, tragant, bentonitt, gummi,
35 karboksyvinylpolymer, titandioksyd, natriumklorid, sorbitan-

fettsyreestere, natriumlaurylsulfat, glyserol, fettsyre-glyserider, rensset lanolin, glyserolgelatin, polysorbat, vegetabiliske oljer, vokser, propylenglykol, etanol, benzylalkohol, natriumhydroksyd og saltsyre. Doseringsformen for
5 de farmasøytiske blandinger omfatter tabletter, kapsler, granuler, fine granuler, pulvere, siruper, suspensjoner, injeksjoner og suppositorier. De fremstilles på konvensjonell måte. Flytende preparater kan oppløses eller suspenderes i vann eller andre egnede medier før bruk. Tabletter,
10 granuler og fine granuler kan belegges med kjente metoder. Disse preparater kan inneholde én eller flere andre terapeutisk aktive forbindelser.

Følgende referanseeksempler og eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse nærmere. Oppfinnelsen bør ikke oppfattes som begrenset til disse eksempler. I eksemplene ble forbindelsene identifisert ved elementanalyse, massespektrum, IR-spektrum, UV-spektrum, NMR-spektrum etc.

20 For enkelhets skyld er følgende forkortelser noen ganger brukt i disse eksempler.

A: etanol
AC: aceton
E: dietyleter
25 M: metanol
Me: metylgruppe
Et: etylgruppe
Ph: fenylgruppe
J: koblingskonstant
30 s: singlett
d: dublett
dd: dobbeltdublett
t: triplet
q: kvartett
35 quint: kvintett
m: multipllett
br: bred
q.s.: quantum sufficit

Referanseeksempel 1

Fremstilling av 6-fluor-1H-indazol-3-karboksylsyre:

6-fluorisatin fremstilt ifølge fremgangsmåten i J. Org.

- 5 Chem., 21, 169 (1956) ble tilsatt en løsning av natriumhydroksyd (7,4 g) i vann (130 ml), og den erholdte blanding oppvarmes forsiktig til den er oppløst.

- 10 Etter at løsningen er avkjølt til 0°C, tilsettes dråpevis en løsning av natriumnitritt (13,8 g) i vann (45 ml) til reaksjonsblandingen, og denne blanding helles i små porsjoner under kraftig omrøring til svovelsyren (33,9 g) i vann (430 ml) ved 0°C. Blandingen omrøres i 30 min. ved 0°C. En løsning av tinn(II)klorid (85,3 g) i saltsyre (170 ml)
- 15 tilsettes dråpevis til reaksjonsblandingen ved 0°C, og blandingen omrøres ved 25°C i 2 timer. Fellingen oppsamles og vaskes etter hverandre med vann, aceton og metanol og tørkes, hvilket gir tittelforbindelsen (15,6 g), sm.p. >290°C. Massespektrum: m/z 180.

20

Forbindelsene i referanseeksempelene 2-5 fremstilles i det vesentlige på samme måte som i referanseeksempel 1, idet man bruker tilsvarende utgangsmaterialer i stedet for 6-fluorisatin.

25

Referanseeksempel 2

4-klor-1H-indazol-3-karboksylsyre, massespektrum: m/z 196.

30

Referanseeksempel 3

6-klor-1H-indazol-3-karboksylsyre, massespektrum: m/z 196.

Referanseeksempel 4

35

7-klor-1H-indazol-3-karboksylsyre, sm.p. 243-245°C.

Referanseeksempel 5

5,6-difluor-1H-indazol-3-karboksylsyre, sm.p. 288-293°C.

5 Eksempel 1

Fremstilling av N-[1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid:

En løsning av 6-acetylamino-1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksa-
10 hydro-1H-1,4-diazepin (0,9 g) i 10 % saltsyre (20 ml) opp-
varmes under tilbakeløp og med omrøring i 2 timer. Etter av-
kjøling gjøres reaksjonsblandingen alkalisk med 48 % vandig
natriumhydroksydøsning og ekstraheres med kloroform. Det
organiske sjikt vaskes med vann og tørkes over magnesium-
15 sulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk,
hvilket gir en olje. En blanding av denne olje, 1H-indazol-
3-karboksylsyre (530 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-
karbodiimid-hydroklorid (630 mg) og diklormetan (20 ml)
omrøres ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen vaskes etter
20 hverandre med vann og 10 % vandig natriumhydroksydøsning,
tørkes over magnesiumsulfat og inndampes under redusert
trykk. Residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer
med aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen
slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir
25 tittelforbindelsen (0,4 g) som en olje.

(a) Den frie base som man således har fått, omdannes til
hemifumaratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p.
190-192°C (omkrystallisert fra etanol).

30

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 2,20 (3 H, s, -CH₂C₆H₄-
CH₃), 2,41 (3 H, s, -NCH₃), 2,5-3,1 (8 H, m), 3,63 (2 H, s,
-NCH₂C₆H₄CH₃), 3,9-4,4 (1 H, m, -CONHCH-), 6,8-7,7 (7 H,
m), 8,16 (hver 1 H, hver d, hver J = 8 Hz, -CONH-, 4-H), 13-
35 14 (1 H, br s, -NH).

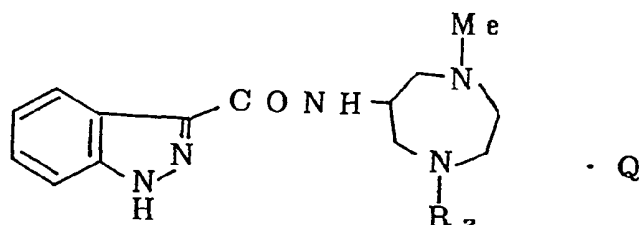
(b) Den frie base ovenfor omdannes til dihydrokloridet av
tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 241-244°C (omkrys-

tallisert fra metanol-vann).

Eksemplene 2-26

- 5 Forbindelsene som er oppført i følgende tabell 3 fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 1, idet man anvender 1H-indazol-3-karboksytsyre og de tilsvarende 6-acetylamino-1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepinderivater.

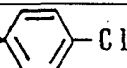
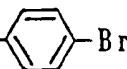
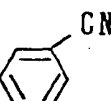
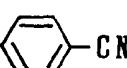
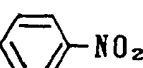
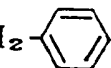
Tabell 3



Eks.	R ₂	Q	Sm.p. (°C)	Omkryst.- middel
2		oksalat H ₂ O	103~106	A-E
3		hemi- fumarat	234~237	A
4		hemifumarat 1/4 H ₂ O	230~231	A
5		hemi- fumarat	196~198	A
6		oksalat 3/4 H ₂ O	87~ 90	A-E
7		hemi- fumarat	169~171	A
8		hemi- fumarat	205~207	A

forts.

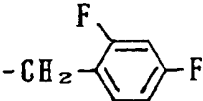
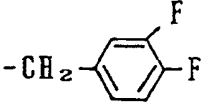
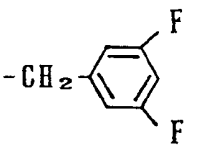
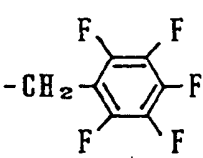
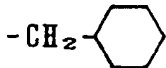
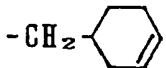
Tabell 3 (forts.)

5	Eks.	R ₂	Q	Sm.p. (°C)	Omkryst.- middel
	9		hemifumarat 1/5 H ₂ O	243~246	A
10	10		hemi- fumarat	241~244	M
15	11		oksalat 1/4 H ₂ O	102~107	A-E
20	12		fumarat 1/4 H ₂ O	159~161	A-AC
25	13		hemifumarat 1/4 H ₂ O	214~216	M
	14		hemifumarat 1/4 EtOH	199~202	A
30	15		seskvioksalat 7/4 H ₂ O	95~100	A-E
35	16		5/2 fumarat	170~172	A
40	17		difumarat 1/2 H ₂ O	80~ 85	A-E
45	18		oksalat 5/4 H ₂ O	98~101	A-E
	19		seskvioksalat 1/2 H ₂ O	99~102	A-E
50	20		seskvioksalat 1/2 H ₂ O	85~ 88	A-E

55

forts.

Tabell 3 (forts.)

5	Eks.	R_2	Q	Sm.p. (°C)	Omkryst.- middel
10	21		dioksalat 3/4 H ₂ O	118-121	A
	22		hemi- fumarat	177-178	A
15	23		fumarat 3/4 H ₂ O	129-131	A
20	24		-	184-185	AC
25	25		dioksalat 1/4 H ₂ O	109-111	A-E
30	26		seskvioksalat 1/2 H ₂ O	103-105	A-E
35					

Eksempel 27

40 Fremstilling av N-[1-(2,5-dimetylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid:

45 Til en løsning av 1H-indazol-3-karboksylsyre (1,0 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsettes N,N'-karbonyldiimidazol (1,1 g), og løsningen oppvarmes ved 60°C i 2 timer. 6-amino-1-(2,5-dimetylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin (1,5 g) tilsettes reaksjonsblandingen, og blandingen oppvarmes ved 60°C i 2 timer. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, og residuet fortynnes med vann og ekstraheres med kloroform. Det organiske sjikt vaskes etter

hverandre med vann og vandig natriumhydroksydløsning og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med aceton. Fraksjonene som inneholder tittel-
5 forbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (1,6 g) som en olje. Den frie base som man således har fått, omdannes til fumaratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 168-170°C (omkrystallisert fra etanol).

10

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 2,15, 2,30 [hver 3 H, s, -CH₂C₆H₃(CH₃)₂], 2,40 (3 H, s, -NCH₃), 3,50 [2 H, s, -NCH₂-C₆H₃(CH₃)₂], 4,2 (1 H, m, -CONHCH-), 6,7-7,7 (5 H, m), 8,03 (1 H, d, J = 8 Hz, -CONH-), 8,14 (1 H, d, J = 8 Hz, 4-H) 11,5 (1 H, br s, -NH).

15

Eksempel 28

Fremstilling av N-(1,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

20

Difumarat-1/4-hydratet av tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 27, idet man bruker 6-amino-1,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin i stedet for 6-amino-1-(2,5-dimetylbenzyl)-4-metylheksahydro-
25 1H-1,4-diazepin i eksempel 27, sm.p. 153-155°C (omkrystallisert fra etanol).

30

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 2,43 [6 H, s, 2(-NCH₃)], 2,6-3,1 (8 H, m), 4,34 (1 H, m, -CONHCH-), 7,1-7,8 (3 H, m, 5-H, 6-H, 7-H), 8,0-8,4 (2 H, m, -CONH-, 4-H).

Eksempel 29

Fremstilling av N-(1,4-dibenzylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

35

Tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 1, idet man bruker 6-acetyl-amino-1,4-dibenzylheksahydro-1H-1,4-diazepin i stedet for 6-acetyl-

amino-1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin i eksempel 1, sm.p. 115-116°C (omkrystallisert fra etanol).

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 2,4-2,9 (4 H, m), 3,00 [4 H, t, J = 4 Hz, 2(-NCH₂-)], 3,67 [4 H, s, 2(-NCH₂Ph)], 4,2-4,7 (1 H, m, -CONHCH-), 7,0-7,5 [13 H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 2-(-CH₂C₆H₅)], 8,36 (1 H, d, J = 9 Hz, 4-H), 8,50 (1 H, d, J = 9 Hz, -CONH-), 11-13 (1 H, br s, -NH).

10 Eksempel 30

Fremstilling av N-(1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

15 N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid (850 mg) oppløses i etanol (40 ml) og hydrogeneres over 10 % palladium på trekull (100 mg) ved ca. 50°C. Etter at den beregnede mengde hydrogen er absorbert, filtreres katalysatoren. Filtratet inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen som en olje. Den frie
20 base som man således har fått, omdannes til oksalat-3/2-hydratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 163-166°C (omkrystallisert fra etanol-dietyleter).

Eksempel 31

25 Fremstilling av N-(heksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

5/4-oksalat-1/2-hydratet av tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 30, idet man
30 bruker N-(1,4-dibenzylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid i stedet for N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid i eksempel 30, sm.p. 219-222°C (omkrystallisert fra etanol-dietyleter).

35

Eksempel 32

Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

Til en løsning av 6-amino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin (1,0 g) i diklormetan (20 ml) tilsettes 1H-indazol-3-karboksytsyre (740 mg) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid-hydroklorid (877 mg), og den resulterende blanding omrøres ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen vaskes etter hverandre med vann og 10 % vandig natriumhydroksyd-løsning og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (0,9 g) som en olje. Den frie base som man således har fått, omdannes til hemifumaratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 192-194°C (omkrystallisert fra etanol).

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 2,40 (3 H, s, -NCH₃), 2,3-3,0 (8 H, m), 3,70 (2 H, s, -NCH₂Ph), 4,0-4,4 (1 H, m, -CONHCH-), 7,1-7,5 (8 H, m, 5-H, 6-H, 7-H, -CH₂C₆H₅), 8,16 (hver 1 H, hver d, hver J = 9 Hz, 4-H, -CONH-), 13,5 (1 H, br s, -NH).

Eksempel 33

Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-karboksamid:

Oksalat-1/4-etanol-3/2-hydratet av tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 32, idet man anvender 1-metyl-1H-indazol-3-karboksytsyre i stedet for 1H-indazol-3-karboksytsyre i eksempel 32, sm.p. 80-85°C (omkrystallisert fra etanol-dietyleter).

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 2,30 (3 H, s, -NCH₃), 2,1-3,5 (8 H, m), 3,75 (2 H, s, -NCH₂Ph), 4,16 (3 H, s, -NCH₃), 4,2-4,7 (1 H, m, -CONHCH-), 7,1-7,6 (7 H, m), 7,76 (1 H, d, J = 8 Hz, 7-H), 8,16 (1 H, d, J = 8 Hz, 4-H), 8,92 (1 H, d, J = 9 Hz, -CONH-).

Eksempel 34

Fremstilling av N-(1,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-metyl-1H-indazol-3-karboksamid:

- 5 3/2-fumaratet av tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 1, idet man anvender 1-metyl-1H-indazol-3-karboksytsyre og 6-acetylamino-1,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin i stedet for 1H-indazol-3-karboksytsyre og 6-acetylamino-1-(3-metylbenzyl)-4-metyl-
10 heksahydro-1H-1,4-diazepin i eksempel 1, sm.p. 176-180°C (omkrystallisert fra etanol).

Eksempel 35

- 15 Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid:

- En blanding av 1-etyl-1H-indazol-3-karboksytsyre (8,6 g), tionylklorid (8 ml) og kloroform (80 ml) oppvarmes under tilbakeløp i 1 time. Etter fjerning av løsningsmidlet oppløses residuet i diklormetan (100 ml), og en løsning av 6-amino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin (9,9 g) og trietylamin (9,2 g) i diklormetan (100 ml) tilsettes dråpevis til blandingen ved 0°C. Reaksjonsblandingen omrøres ved 25°C i 2 timer, vaskes med vann og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (13,6 g) som en olje.

- 30 (a) Den frie base som man således har fått, omdannes til fumaratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 135-137°C (omkrystallisert fra etanol).

- 35 ¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 1,48 (3 H, t, J = 7 Hz, -CH₂CH₃), 2,44 (3 H, s, -NCH₃), 2,6-3,2 (8 H, m), 3,66 (2 H, s, -NCH₂Ph), 4,0-4,5 (1 H, m, -CONHCH-), 4,54 (2 H, q, J =

7 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,1-7,6 (7 H, m), 7,76 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 7-H), 8,14 (hver 1 H, hver d, hver $J = 9$ Hz, 4-H, $-\text{CONH}-$).

- (b) Den frie base som man har fått ovenfor, omdannes til
5 3/2-oksalat-3/4-hydratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 77-81°C (omkrystallisert fra etanol).

Eksempel 36

- Fremstilling av N-(1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-
10 1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid:

- 3/2-oksalat-3/4-hydratet av tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 30, idet man anvender N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-
15 1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid i stedet for N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid i eksempel 30, sm.p. 107-111°C (omkrystallisert fra etanol-dietyleter).

- 20 ^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, δ ppm): 1,46 (3 H, t, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,48 (3 H, s, $-\text{NCH}_3$), 2,7-3,5 (8 H, m), 4,54 (3 H, q, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}-$), 7,1-7,6 (2 H, m, 5-H, 6-H), 7,78 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 7-H), 8,16 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 4-H), 8,38 (1 H, d, $J = 9$ Hz, $-\text{CONH}-$).

25

Eksempel 37

Fremstilling av N-[1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid:

- 30 En blanding av N-(1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid (1,8 g), kaliumkarbonat (4,1 g), natriumjodid (0,9 g), 3-metylbenzylklorid (0,85 g) og metyletylketon (100 ml) oppvarmes under tilbakeløp og omrøring i 6 timer. Etter avkjøling filtreres reaksjons-
35 blandingen, og filtratet konsentreres under redusert trykk. Residuet kromatograferes på kiselgel, og man eluerer med kloroform-metanol (20:1). Fraksjoner som inneholder tittel-forbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk,

hvilket gir tittelforbindelsen (1,9 g) som en olje. Den frie base som man således har fått, omdannes til fumaratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 135-137°C (omkrystallisert fra etanol-dietyleter).

5

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 1,48 (3 H, t, J = 7 Hz, -CH₂CH₃), 2,20 (3 H, s, -CH₂C₆H₄CH₃), 2,43 (3 H, s, -NCH₃), 2,6-3,1 (8 H, m), 3,64 (2 H, s, -CH₂C₆H₄CH₃), 4,0-4,5 (1 H, m, -CONHCH-), 4,55 (2 H, q, J = 7 Hz, -CH₂CH₃), 6,8-7,6 (7 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 8 Hz, 7-H), 8,13 (hver 1 H, hver d, hver J = 9 Hz, 4-H, -CONH-).

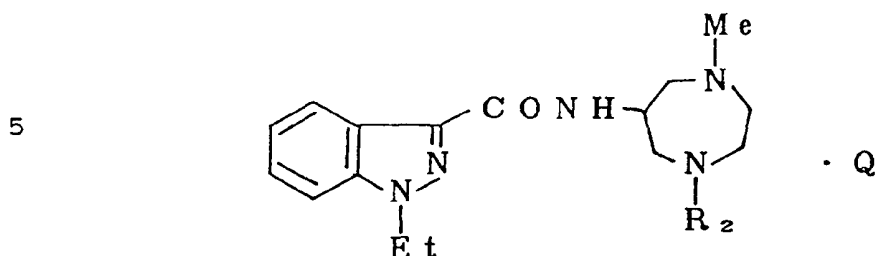
10

Eksemplene 38-42

15 Forbindelsene som er oppført i følgende tabell 4, fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 37, idet man anvender N-(1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid og de passende arylalkylerende, heteroarylalkylerende eller alkylerende midler.

20

Tabell 4



10	Eks.	R ₂	Q	Sm.p. (°C)	Omkryst.- middel
15					
38			fumarat	127~129	A
20	39		difumarat 1/4 H ₂ O	122~127	A
25	40		dioksalat	94~ 97	A-E
30	41		seskvioksalat 1/2 H ₂ O	103~106	A-E
35	42		seskvi- oksalat	73~ 79	A-E

40 Eksempel 43

Fremstilling av N-(1-benzoyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid:

45 Til en løsning av N-(1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-etyl-1H-indazol-3-karboksamid (1,0 g) i diklormetan (20 ml) tilsettes benzosyreanhydrid (1,5 g), og blandingen omrøres ved 25°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen vaskes med

mettet natriumbikarbonat og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (1,3 g) som en olje. Den frie base som man således har fått, omdannes til oksalat-3/4-hydratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 100-103°C (omkrystallisert fra etanol-dietyleter).

10

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 1,45 (3 H, t, J = 8 Hz, -CH₂CH₃), 2,72 (3 H, s, -NCH₃), 2,6-4,2 (8 H, m), 4,52 (2 H, q, J = 8 Hz, -CH₂CH₃), 7,52 (5 H, s, -COC₆H₅), 7,1-7,6 (2 H, m, 5-H, 6-H), 7,76 (1 H, d, J = 8 Hz, 7-H), 8,12 (1 H, d, J = 8 Hz, 4-H), 8,47 (1 H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

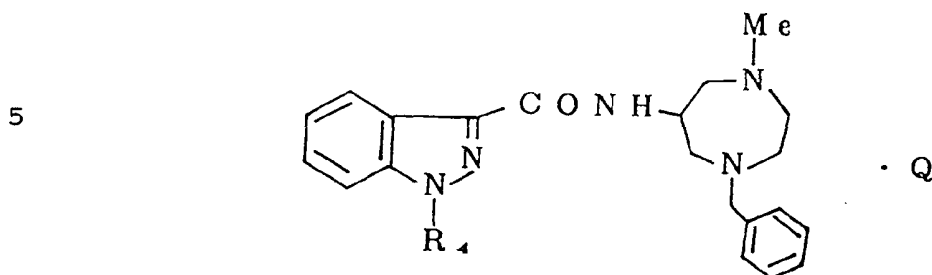
15

Eksemplene 44-51

Forbindelsene som er oppført i følgende tabell 5, fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 32, idet man anvender 6-amino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin og de tilsvarende 1H-indazol-3-karboksylsyrederivater.

20

Tabell 5



10	Eks.	R ₄	Q	Sm.p. (°C)	Omkryst.- middel
15	44	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	seskvioksalat 1/2 H ₂ O	70~76	A-E
20	45		seskvioksalat 3/4 H ₂ O	77~80	A-E
25	46	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	seskvioksalat 1/2 H ₂ O	69~74	A-E
30	47		5/4 oksalat 5/4 H ₂ O	72~75	A-E
35	48	-CH ₂ CH=CH ₂	seskvioksalat 1/2 H ₂ O	73~77	A-E
40	49		seskvioksalat 1/2 H ₂ O	82~85	A-E
45	50		seskvioksalat 1/4 H ₂ O	86~90	A-E
	51	-CH ₂ -	seskvioksalat 1/4 H ₂ O	76~79	A-E

Eksempel 52

Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-acetyl-1H-indazol-3-karboksamid:

- 5 Til en løsning av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid (1,0 g) i diklor-
metan (10 ml) tilsettes eddiksyreanhydrid (0,56 g), og
blandingen omrøres ved 25°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen
vaskes med mettet natriumbikarbonat og tørkes over natrium-
10 sulfat. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, og
residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med
aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås
sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir
tittelforbindelsen (0,92 g) som en olje. Den frie base som
15 man således har fått, omdannes til fumarat-1/4-hydratet av
tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 166-168°C (omkrys-
tallisert fra etanol).

Eksempel 53

- 20 Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-propionyl-1H-indazol-3-karboksamid:

Fumaratet av tittelforbindelsen fremstilles vesentlig på
samme måte som i eksempel 52, idet man bruker propionsyre-
25 anhydrid i stedet for eddiksyreanhydrid i eksempel 52, sm.p.
185-187°C (omkrystallisert fra etanol).

- ¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 1,25 (3 H, t, J = 7 Hz,
-COCH₂CH₃), 2,45 (3 H, s, -NCH₃), 2,6-3,1 (8 H, m), 3,31
30 (2 H, q, J = 7 Hz, -COCH₂CH₃), 3,69 (2 H, s, -CH₂Ph), 4,1-
4,5 (1 H, m, -CONHCH-), 7,1-7,8 (7 H, m, 5-H, 6-H, -CH₂C₆-
H₅), 8,1-8,6 (3 H, m, 4-H, 7-H, -CONH-).

Eksempel 54

- 35 Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-benzoyl-1H-indazol-3-karboksamid:

Fumarat-1/2-hydratet av tittelforbindelsen fremstilles i det

vesentlige på samme måte som i eksempel 52, idet man anvender benzosyreanhydrid i stedet for eddiksyreanhydrid i eksempel 52, sm.p. 187-189°C (omkrystallisert fra etanol).

- 5 ^1H -NMR-spektrum (DMSO- D_6 , δ ppm): 2,40 (3 H, s, $-\text{NCH}_3$), 2,6-3,2 (8 H, m), 3,60 (2 H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3,9-4,4 (1 H, m, $-\text{CONHCH-}$), 7,12 (4 H, m), 7,4-7,9 (4 H, m), 7,9-8,6 (5 H, m).

Eksempel 55

- 10 Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-metoksykarbonyl-1H-indazol-3-karboksamid:

- Til en løsning av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid (0,92 g) og trietylamin (0,77 g) i diklormetan (30 ml) tilsettes metylklorformiat (0,48 g) dråpevis ved 0°C, og blandingen omrøres ved 25°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen vaskes med mettet natriumbikarbonat og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (0,7 g) som en olje. Den frie base som man således har fått, omdannes til fumaratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 158-168°C (omkrystallisert fra etanol).
- 15
20
25

- ^1H -NMR-spektrum (DMSO- D_6 , δ ppm): 2,40 (3 H, s, $-\text{NCH}_3$), 2,6-3,1 (8 H, m), 3,66 (2 H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4,13 (3 H, s, $-\text{COOCH}_3$), 4,0-4,4 (1 H, m, $-\text{CONHCH-}$), 7,1-7,9 (7 H, m), 8,1-8,5 (3 H, m).
- 30

Eksempel 56

- 35 Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-(2-butanon-3-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

Til en løsning av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid (1,0 g) i tetrahydrofuran (20 ml) tilsettes kalium-tert.-butoksyd (0,32 g)

ved 0°C, og blandingen omrøres ved samme temperatur i 30 min. 3-klor-2-butanon (0,29 g) tilsettes blandingen ved 0°C og omrøres ved 25°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen vaskes med vann og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (0,54 g) som en olje. Den frie base som man således har fått, omdannes til 3/2-oksalat-1/4-hydratet av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 97-100°C (omkrystallisert fra etanol-dietyl-eter).

¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 1,76 (3 H, d, J = 7 Hz, -CHCH₃), 2,02 (3 H, s, -COCH₃), 2,80 (3 H, s, -NCH₃), 2,6-3,5 (8 H, m), 3,75 (2 H, s, -CH₂Ph), 4,46 (1 H, m, -CONH-CH-), 5,77 (1 H, q, J = 7 Hz, -CHCH₃), 7,1-7,6 (7 H, m, 5-H, 6-H, -CH₂C₆H₅), 7,74 (1 H, d, J = 8 Hz, 7-H), 8,16 (1 H, J = 8 Hz, 4-H), 8,40 (1 H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

Eksempel 57

Fremstilling av N-(1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-(2-hydroksyetyl)-1H-indazol-3-karboksamid:

Oksalat-1/2-hydratet av tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 56, idet man anvender 2-kloretanol i stedet for 3-klor-2-butanon i eksempel 56, sm.p. 84-89°C (omkrystallisering fra etanol-dietyleter).

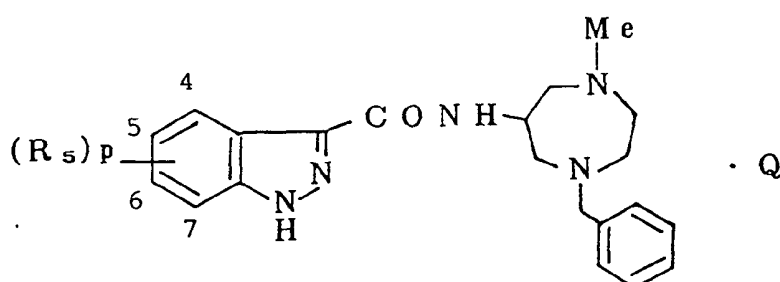
¹H-NMR-spektrum (DMSO-D₆, δ ppm): 2,81 (3 H, s, -NCH₃), 2,6-3,5 (8 H, m), 3,76 (2 H, s, -CH₂Ph), 3,90 (2 H, t, J = 6 Hz, -CH₂CH₂OH), 4,54 (2 H, t, J = 6 Hz, -CH₂CH₂OH), 6,9-7,9 (7 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 8 Hz, 7-H), 8,14 (1 H, d, J = 8 Hz, 4-H), 8,41 (1 H, d, J = 8 Hz, -CONH-).

Eksemplene 58-65

Forbindelsene som er oppført i følgende tabell 6, er frem-

stilt i det vesentlige på samme måte som i eksempel 32, idet man anvender 6-amino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin og de tilsvarende substituerte 1H-indazol-3-karboksylysyrrer.

Tabell 6



Eks.	(R ₅)p	Q	Sm.p. (°C)	Omkryst.- middel
58	5-F	dioksalat 1/4 EtOH 1/4 H ₂ O	118~121	A-AC
59	4-Cl	dioksalat EtOH	108~111	A-AC
60	5-Cl	seskvioksalat 1/4 EtOH 1/2 H ₂ O	142~146	A-AC
61	6-Cl	dioksalat 1/4 H ₂ O	119~124	A-AC
62	7-Cl	dioksalat 1/2 H ₂ O	145~148	A-AC
63	5-Me	dioksalat 3/4 H ₂ O	112~115	A-AC
64	6-F	dioksalat	126~130	A-AC
65	5-F 6-F	dioksalat 1/2 EtOH 3/4 H ₂ O	120~123	A-AC

Eksempel 66

Fremstilling av N-(1-benzyl-3,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

Til en løsning av 1H-indazol-3-karboksylysyre (2,2 g) i N,N-dimetylformamid (40 ml) tilsettes N,N'-karbonyldiimidazol

(2,2 g), og blandingen oppvarmes ved 60°C i 3,5 timer. En blanding av 6-amino-1-benzyl-3,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin (3,0 g) i N,N-dimetylformamid (10 ml) tilsettes, og blandingen omrøres ved 25°C i 2 timer. Løsningsmidlet dampes
5 bort under redusert trykk, og residuet fortynnes med vann og ekstraheres med kloroform. Det organiske sjikt vaskes etter hverandre med 10 % vandig natriumhydroksydløsning, vann og mettet, vandig natriumkloridløsning og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, og
10 residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med 10 % metanol-aceton. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (0,9 g) som er den isomer med den laveste polaritet av de to isomerer som er fremstilt i
15 ovennevnte reaksjon, sm.p. 203-205°C (omkrystallisert fra isopropylalkohol).

Eksempel 67

Fremstilling av N-(1-benzyl-3,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:
20

Tittelforbindelsen (1,9 g) erholdes ved den samme kiselgelkolonnekromatografi som i eksempel 66 som den andre isomer med den høyeste polaritet av de to isomerer som man får i reaksjonen i eksempel 66, sm.p. 162-163°C (omkrystallisert fra etanol).
25

Eksempel 68

Fremstilling av N-(1-benzyl-2,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:
30

1/4-hydratet av tittelforbindelsen som er isomeren med lavest polaritet, fremstilles på vesentlig samme måte som i eksempel 66, idet man anvender 6-amino-1-benzyl-2,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin i stedet for 6-amino-1-benzyl-3,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin i eksempel 66, sm.p. 199-202°C (omkrystallisering fra isopropylalkohol).
35

Eksempel 69

Fremstilling av N-(1-benzyl-2,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksamid:

- 5 Tittelforbindelsen erholdes ved den samme kiselgelkolonne-kromatografi som i eksempel 68 som den andre isomer med høyest polaritet, sm.p. 164-165°C (omkrystallisering fra toluen).

10 Eksempel 70

Fremstilling av (1,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1H-indazol-3-karboksylat:

- 15 Til en løsning av 1,4-dimetyl-6-hydroksyheksahydro-1H-1,4-diazepin (1,9 g) i vannfritt tetrahydrofuran (10 ml) settes dråpevis en løsning av n-butyllitium i heksan (9,4 g) under nitrogenstrøm ved 25°C, og blandingen omrøres i 30 min. ved samme temperatur. Til reaksjonsblandingen tilsettes dråpevis en blanding som er fremstilt ved følgende fremgangsmåte: Til
- 20 en løsning av 1H-indazol-3-karboksylsyre (2,0 g) i vannfritt N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsettes N,N'-karbonyldiimidazol (2,0 g) ved 25°C, og blandingen oppvarmes ved 80°C i 4,5 timer og avkjøles til 25°C. Den resulterende reaksjonsblanding oppvarmes under tilbakeløp og omrøring i 1 time.
- 25 Tetrahydrofuran dampes bort under redusert trykk, og residuet fortynnes med vann og ekstraheres med dietyleter. Det organiske sjikt mettes med mettet natriumkloridløsning og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kisel-
- 30 gel idet man eluerer med kloroform-metanol (9:1). Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (2,4 g) som en olje. Den frie base konverteres til 5/2-fumarat-1/4-etanol av tittelforbindelsen på vanlig måte, sm.p. 184-185°C
- 35 (omkrystallisering fra etanol).

Eksempel 71

En løsning av diindazolo[2,3-a,2',3'-d]pyrazin-7,14-dion (25 g) og 6-amino-4-(3-metylbenzyl)-1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin (40,5 g) i N,N-dimetylformamid (250 ml) oppvarmes ved 60-80°C i 5 timer. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet oppløses i kloroform. Løsningen vaskes med vann og mettet natriumkloridløsning og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk. Den olje man således har fått, renses ved kiselgelkromatografi på samme måte som i eksempel 1, hvilket gir tittelforbindelsen i eksempel 1.

Eksempel 72 (Mellomprodukt)

15 Fremstilling av 6-acetylamino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

Til en løsning av 2-klormetyl-1-benzyl-4-metylpipezazin (6,1 g) fremstilt ifølge fremgangsmåten i Helv. Chim. Acta, 20 45, 2383-2402 (1962) i acetonitril (60 ml) tilsettes natriumazid (3,3 g), og blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen filtreres, og filtratet konsentreres under redusert trykk. Residuet oppløses i toluen (100 ml), og en løsning av 70 % natrium-bis-(2-metoksy-25 etoksy)-aluminiumhydrid i toluen (10,4 g) tilsettes i små porsjoner til ovenfor nevnte løsning ved 0°C. Den resulterende blanding omrøres ved 25°C i 3 timer og helles deretter i isvann, og 48 % vandig natriumhydroksydløsning tilsettes den resulterende løsning. Vannsjiktet ekstraheres 30 med toluen, og de kombinerte organiske sjikt tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk. Residuet oppløses i kloroform (200 ml), og eddiksyreanhydrid (5,2 g) tilsettes løsningen. Blandingen omrøres ved 25°C i 2 timer, vaskes etter hverandre med 48 % vandig 35 natriumhydroksydløsning og vann og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med kloroform-metanol (20:1). Fraksjonene som inneholder

tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (1,0 g) som en olje.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ ppm): 1,85 (3 H, s, -COCH₃), 2,35
5 (3 H, s, -NCH₃), 3,46, 3,72 (hver 1 H, hver d, hver J =
13 Hz, -CH₂Ph), 3,98 (1 H, m, -CONHCH-), 6,35 (1 H, d,
-CONH-), 7,30 (5 H, m, -CH₂C₆H₅).

Eksempel 73 (Mellomprodukt)

10 Fremstilling av 6-acetylamino-1,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

Tittelforbindelsen som en olje fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 72, idet man anvender 2-klor-
15 metyl-1,4-dimetylpiperazin i stedet for 2-klormetyl-1-benzyl-4-metylpiperazin i eksempel 72.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ ppm): 2,02 (3 H, s, -COCH₃), 2,37
[(6H, s, 2(-NCH₃))], 2,32-2,52 (2 H, m), 2,56-2,66, 2,72-2,83
20 (6 H, m), 4,04-4,12 (1 H, m, -CONHCH-).

Eksempel 74 (Mellomprodukt)

Fremstilling av 6-acetylamino-1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

25 6-acetylamino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin
(20 g) oppløses i etanol (400 ml) og eddiksyre (70 ml) og hydrogeneres over 10 % palladium på trekull (2 g) ved ca. 50°C. Etter at den beregnede mengde hydrogen er absorbert,
30 filtreres katalysatoren av. Filtratet inndampes under redusert trykk, hvilket gir acetatet av tittelforbindelsen (30 g) som en olje.

Eksempel 75 (Mellomprodukt)

35 Fremstilling av 6-acetylamino-1,4-dietylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

Tittelforbindelsen som en olje fremstilles i det vesentlige

på samme måte som i eksempel 72, idet man anvender 2-klor-metyl-1,4-dietylpiperazin i stedet for 2-klormetyl-1-benzyl-4-metylpiperazin i eksempel 72.

5 Eksempel 76 (Mellomprodukt)

Fremstilling av 6-acetylamino-1,4-dibenzylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

10 Tittelforbindelsen som en olje fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 72, idet man anvender 2-klor-metyl-1,4-dibenzylpiperazin i stedet for 2-klormetyl-1-benzyl-4-metylpiperazin i eksempel 72.

Eksempel 77 (Mellomprodukt)

15 Fremstilling av 6-acetylamino-1-(3-metylbenzyl)-4-metyl-heksahydro-1H-1,4-diazepin:

En blanding av acetat av 6-acetylamino-1-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin (3,0 g), 3-metylbenzylklorid (3,5 g), kalium-
20 karbonat (17 g), natriumjodid (0,1 g) og metyletylketon (200 ml) oppvarmes under tilbakeløp og omrøring i 16 timer. Reaksjonsblandingen filtreres, og filtratet konsentreres under redusert trykk. Residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med kloroform-metanol (20:1). Fraksjoner
25 som inneholder tittelforbindelsen slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen som en olje.

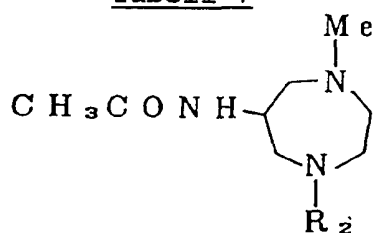
¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ ppm): 1,86 (3 H, s, -COCH₃), 2,34
30 (3 H, s, -CH₂C₆H₄CH₃), 2,36 (3 H, s, -NCH₃), 3,43, 3,67 (hver 1 H, hver d, hver J = 12 Hz, -CH₂C₆H₄CH₃), 3,97 (1 H, m, -CONHCH-), 6,45 (1 H, d, -CONH-), 7,0-7,4 (4 H, m, -CH₂-C₆H₄CH₃).

35 Eksemplene 78-104 (Mellomprodukter)

Forbindelsene som er oppstilt i tabell 7 fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 77, idet man

anvender egnede alkylerende, arylalkylerende eller hetero-
arylalkylerende midler i stedet for 3-metylbenzylklorid i
eksempel 77.

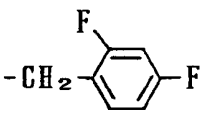
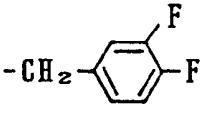
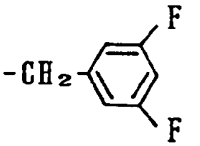
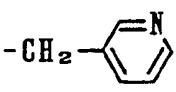
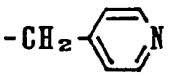
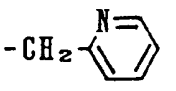
Tabell 7



Eks.	R ₂	Eks.	R ₂
7 8		8 7	
7 9		8 8	
8 0		8 9	
8 1		9 0	
8 2		9 1	
8 3		9 2	
8 4		9 3	
8 5		9 4	
8 6		9 5	

forts.

Tabell 7 (forts.)

Eks.	R ₂
5 9 6	
9 7	
10 9 8	
15 9 9	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
1 0 0	
20 1 0 1	
1 0 2	
25 1 0 3	$-\text{CHCH}_3$ 
30 1 0 4	 

Eksempel 105 (Mellomprodukt)

35 Fremstilling av 1,4-dimetyl-6-hydroksyheksahydro-1H-1,4-diazepin:

En løsning av 6-acetoksyheksahydro-1H-1,4-diazepin-dihydrobromid (20 g) fremstilt ifølge fremgangsmåten i J. Org.

Chem., 36, 1711 (1971), 35 % formaldehyd (16,1 g) og maursyre (20 ml) oppvarmes under tilbakeløp og omrøring i 7 timer. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet fortynnes med kaldt vann. Et overskudd av kalium-
5 karbonat tilsettes den vandige løsning, og den resulterende løsning ekstraheres med kloroform. Det organiske sjikt tørkes over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (11,5 g) som en lysegul olje.

10 ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ ppm): 2,41 [(6 H, s, 2(-NCH₃)], 2,38-2,50 (2 H, m), 2,66-2,84 (6 H, m), 3,77 (1 H, m, -CONH-CH-).

15 Eksempel 106 (Mellomprodukt)

(1) Til en blanding av tris(hydroksymetyl)nitrometan (118,9 g), natriumbikarbonat (40 g) og vann (1000 ml) tilsettes N-benzyl-N'-metyletylendiamin (123 g), og reaksjons-
20 blandingen oppvarmes ved ca. 50°C i 2 timer. Etter avkjøling ekstraheres løsningen med diklormetan, og det organiske sjikt vaskes med mettet, vandig natriumklorid og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, hvilket gir 1-benzyl-6-hydroksymetyl-4-metyl-6-nitro-
25 heksahydro-1H-1,4-diazepin som en olje.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ ppm): 2,41 [(6 H, s, 2(-NCH₃)], 2,47-2,80 (4 H, m), 2,91-3,51 (4 H, m), 3,63, 3,73 (hver 1 H, hver d, hver J = 12 Hz, -CH₂Ph), 3,80 (2 H, s, -CH₂OH).

30 (2) Til en løsning av 1-benzyl-6-hydroksymetyl-4-metyl-6-nitroheksahydro-1H-1,4-diazepin i metanol (800 ml) tilsettes kalium-tert.-butoksyd (97 g), og løsningen oppvarmes til ca. 40°C i 30 min. Løsningsmidlet inndampes under redusert
35 trykk, og residuet fortynnes i en løsning av hydroksylamin-hydroklorid (60 g) i vann (500 ml) og ekstraheres med diklormetan. Det organiske sjikt vaskes med mettet, vandig natriumkloridløsning og tørkes over magnesiumsulfat.

Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med etylacetat. Fraksjoner som inneholder den aktuelle forbindelse slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir 1-benzyl-4-metyl-6-nitroheksahydro-1H-1,4-diazepin (45 g) som en lysegul olje.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ ppm): 2,44 (3 H, s, -NCH₃), 2,50-2,78 (4 H, m), 3,10-3,45 (4 H, m), 3,74 (2 H, dd, J = 15 Hz, J = 20 Hz, -CH₂Ph), 4,62 (1 H, kvint., -CONHCH-).

(3) 1-benzyl-4-metyl-6-nitroheksahydro-1H-1,4-diazepin (38 g) oppløses i 95 % etanol (700 ml) og hydrogeneres over Raney-nikkel (ca. 5 g) ved 25°C. Etter at den beregnede mengde hydrogen er absorbert, filtreres katalysatoren vekk. Filtratet inndampes under redusert trykk, hvilket gir en råolje. Oljen oppløses i kloroform (200 ml), og eddiksyreanhydrid (30 g) tilsettes løsningen. Reaksjonsblandingen omrøres ved 25°C i 2 timer, og vann tilsettes. Vannsjiktet separeres og gjøres basisk med natriumhydroksyd løsning og ekstraheres med kloroform. Det organiske sjikt vaskes etter hverandre med vann og mettet, vandig natriumklorid løsning og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med kloroform-metanol (9:1). Fraksjoner som inneholder den aktuelle forbindelse slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (49 g) i eksempel 72.

Eksempel 107 (Mellomprodukt)

6-acetylamino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin (19,0 g) oppløses i etanol (300 ml) og eddiksyre (30 ml) og hydrogeneres over 10 % palladium på trekull (3 g) ved 25°C. Etter at den beregnede mengde hydrogen er absorbert, filtreres katalysatoren av. Filtratet inndampes under redusert trykk, hvilket gir en olje. 35 % formaldehyd (19,0 g) og maursyre (25 ml) tilsettes oljen, og reaksjonsblandingen

oppvarmes under tilbakeløp og omrøring i 7 timer. Løsningsmidlet dampes bort under redusert trykk, og residuet fortynnes med vandig natriumhydroksydløsning. Et overskudd av kaliumkarbonat tilsettes løsningen, og løsningen ekstraheres med kloroform. Det organiske løsningsmiddel tørkes over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet inndampes under redusert trykk. Residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med kloroform-metanol (9:1). Fraksjoner som inneholder den aktuelle forbindelse slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen i eksempel 73.

Eksempel 108 (Mellomprodukt)

Fremstilling av 6-amino-1-benzyl-2,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

15

(1) Til en løsning av 2-benzylamino-1-propanol (113,9 g) i kloroform (700 ml) tilsettes tionylklorid (140 ml) dråpevis ved 0°C, og blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 8,5 timer. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og isopropylalkohol (200 ml) tilsette i små porsjoner til residuet ved 0°C. Den resulterende felling samles opp og vaskes etter hverandre med isopropylalkohol og dietyleter og tørkes, hvilket gir N-(β-klorpropyl)benzylamin-hydroklorid (139,8 g).

25

(2) N-(β-klorpropyl)benzylamin-hydroklorid (50,0 g) tilsettes i små porsjoner til en 30 % monometylaminetanol-løsning (250 ml) ved 0°C, og reaksjonsblandingen omrøres ved 50°C i 20 timer. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet fortynnes i en løsning av kaliumhydroksyd (34 g) i vann (53 ml) og ekstraheres med kloroform. Det organiske løsningsmiddel tørkes over magnesiumsulfat og inndampes under redusert trykk, hvilket gir en olje. N²-benzyl-N¹-metyl-1,2-propylendiamin (29,8 g) erholdes fra oljen ved vakuumdestillasjon, k.p. 96-97°C (0,04 mm Hg).

35

(3) Til en løsning av tris(hydroksymetyl)nitrometan (10,3 g), natriumbikarbonat (3 g) og vann (100 ml) tilsettes

N²-benzyl-N¹-metyl-1,2-propylendiamin (12 g), og reaksjonsblanding oppvarmes ved ca. 50°C i 2,5 timer. Etter avkjøling ekstraheres reaksjonsblanding med diklormetan, og det organiske sjikt vaskes med vann og mettet, vandig natriumklorid og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, hvilket gir en olje. Kaliumtert.-butoksyd (7,6 g) tilsettes i små porsjoner til løsningen av ovennevnte olje i metanol (100 ml), og løsningen oppvarmes til ca. 30°C i 30 min. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet fortynnes i en løsning av 95 % hydroksylamin-hydroklorid (5,0 g) i vann (50 ml) og ekstraheres med diklormetan. Det organiske sjikt vaskes med mettet, vandig natriumklorid og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med etylacetat. Fraksjoner som inneholder den aktuelle forbindelse slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir 1-benzyl-2,4-dimetyl-6-nitroheksahydro-1H-1,4-diazepin (5,1 g) som en lysegul olje.

(4) 1-benzyl-2,4-dimetyl-6-nitroheksahydro-1H-1,4-diazepin (5,1 g) oppløses i etanol (100 ml) og eddiksyre (5 ml) og hydrogeneres over Raney-nikkel (ca. 1 g) ved 25°C. Etter at den beregnede mengde hydrogen er absorbert, filtreres katalysatoren vekk. Filtratet inndampes under redusert trykk. Residuet oppløses i kloroform (100 ml), og eddiksyreanhydrid (4,0 g) tilsettes løsningen. Reaksjonsblanding omrøres i 2 timer ved 25°C, fortynnes med vandig natriumhydroksyd-løsning og ekstraheres med kloroform. Det organiske sjikt vaskes etter hverandre med vann, vandig natriumhydroksyd-løsning og mettet, vandig natriumkloridløsning og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet kromatograferes på kiselgel idet man eluerer med kloroform-metanol (9:1). Fraksjoner som inneholder den aktuelle forbindelse slås sammen og inndampes under redusert trykk, hvilket gir 6-acetylamino-1-benzyl-2,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin (1,8 g) som en olje. Ovennevnte forbindelse oppløses i 10 % saltsyre (20 ml) og

oppvarmes under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling gjøres reaksjonsblandingen basisk med vandig natriumhydroksyd-løsning og ekstraheres med kloroform. Det organiske sjikt vaskes etter hverandre med vann og mettet, vandig natrium-
 5 kloridløsning og tørkes over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (1,5 g).

Eksempel 109 (Mellomprodukt)

10 Fremstilling av 6-amino-1-benzyl-3,4-dimetylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

Tittelforbindelsen fremstilles i det vesentlige på samme måte som i eksempel 108, idet man anvender 3-benzylamino-2-
 15 propanol i stedet for 2-benzylamino-1-propanol i eksempel 108.

Eksempel 110 (Mellomprodukt)

20 Fremstilling av 6-benzensulfonfylamino-1-benzyl-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin:

En blanding av 1-benzensulfonyl-2-brommetyletylenimin (27,2 g), N-benzyl-N'-metyletylenidiamin (16,2 g), trietylamin (19,9 g) og kloroform (350 ml) oppvarmes under tilbake-
 25 løp og omrøring i 5 timer. Løsningsmidlet inndampes under redusert trykk, og residuet renses ved kiselgelkromatografi, hvilket gir tittelforbindelsen (7,9 g) som en olje.

Formuleringseksempel 1

30		<u>pr. 1000 ampuller</u>
	N-[1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid	10 g
	Sitronsyre	10 g
35	Sorbitol	50 g
	Natriumhydroksyd	q.s.
	Vann til injeksjon	q.s.
		2000 ml

N-[1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid-dihydroklorid oppløses i en tilstrekkelig mengde injeksjonsvann, og sitronsyre og sorbitol tilsettes løsningen. Etter at natriumhydroksyd er tilsatt løsningen for å regulere pH-verdien til 4,5, tilsettes injeksjonsvann til løsningen slik at volumet blir 2000 ml. Ovennevnte løsning filtreres med membranfilter (0,22 µm), filtratet fylles på 2 ml ampuller, og ampullene steriliseres ved 121°C i 20 min.

10

Formuleringseksempel 2pr. 1000 tabletter

N-[1-(3-fluorbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-

15	karboksamid-hemifurat	10	g
	Laktose	76,5	g
	Maisstivelse	28	g
	Mikrokrystallinsk cellulose	25	g
	Hydroksypropylcellulose	3,5	g
20	Lett vannfri kiselsyre	0,7	g
	Magnesiumstearat	1,3	g

Ovenfor nevnte bestanddeler blandes, granuleres og gjøres til 1000 tabletter som veier 145 mg på konvensjonell måte.

25

Formuleringseksempel 3pr. 1000 kapsler

N-[1-(3-pyridylmetyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-

30	karboksamid-5/2-fumarat	10	g
	Laktose	190	g
	Maisstivelse	22	g
	Hydroksypropylcellulose	3,5	g
	Lett vannfri kiselsyre	1,8	g
35	Magnesiumstearat	2,7	g

Ovenfor nevnte bestanddeler blandes, granuleres og fylles på 1000 kapsler på konvensjonell måte.

Formuleringseksempel 4pr. 1000 g

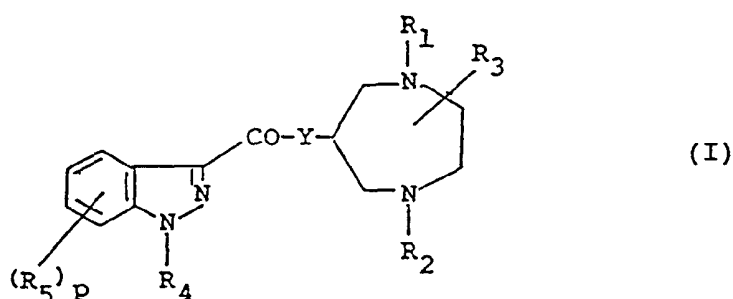
N-[1-(2-cyanobenzyl)-4-metylheksahydro-
1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-

5	karboksamid-oksalat-1/4-hydrat	20 g
	Laktose	950 g
	Hydroksypropylcellulose	25 g
	Lett vannfri kiselsyre	5 g

- 10 Ovenfor nevnte bestanddeler blandes og lages til fine granuler på konvensjonell måte.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av et terapeutisk aktivt indazol-3-karboksytsyrederivat med følgende generelle formel (I) eller dets fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt eller kvaternære ammoniumsalt



hvor

Y betyr -NH- eller -O-;

R₁ betyr et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en fenyl-laverealkylgruppe;

R₂ betyr et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe som er usubstituert eller substituert med cykloalkyl, cykloalkenyl, pyridyl eller dioksolanyl, eller betyr en cykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en fenyl-laverealkylgruppe hvori fenyl er usubstituert eller substituert med 1 eller 2 substituenten valgt fra halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, trifluormetyl, cyano og nitro, eller er substituert med fem halogenatomer, eller betyr en benzoylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe;

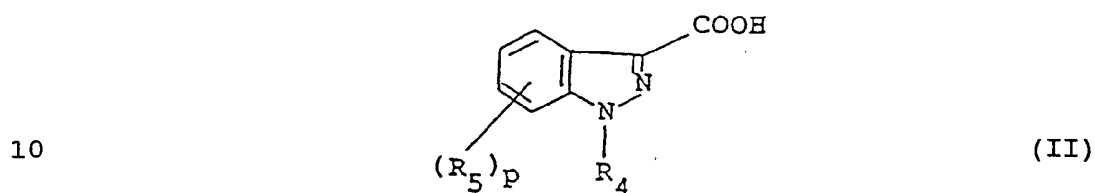
R₃ betyr et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe;

R₄ betyr et hydrogenatom, en usubstituert eller med cykloalkyl, hydroksyl eller okso substituert lavere alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en fenyl-laverealkylgruppe, en lavere alkoksykarbonylgruppe, en benzoylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe;

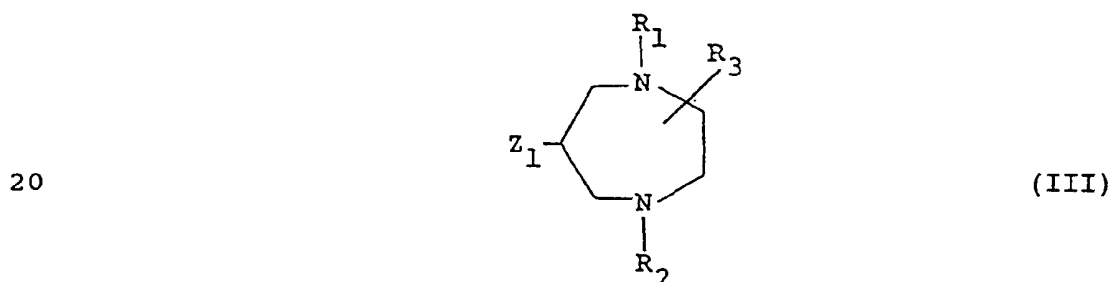
R₅ betyr et hydrogenatom, et halogenatom eller en lavere

alkylgruppe; og
 p betyr et tall på 1 eller 2,
 k a r a k t e r i s e r t v e d

- 5 (A) å omsette en forbindelse med følgende generelle formel
 (II)

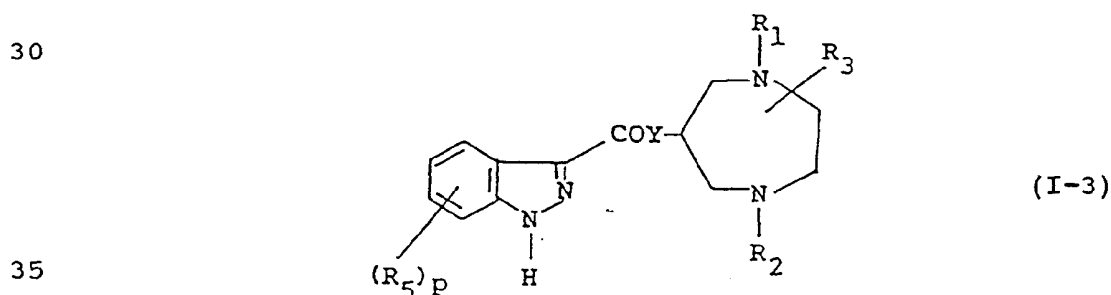


hvor R_4 , R_5 og p er som definert ovenfor,
 eller dens reaktive derivat med en forbindelse med den
 15 generelle formel (III)



hvor Z_1 betyr $-NH_2$ eller $-OH$, og R_1 , R_2 og R_3 er som
 25 definert ovenfor,
 eller dens reaktive derivat,

- (B) å omsette en forbindelse med den generelle formel (I-3)



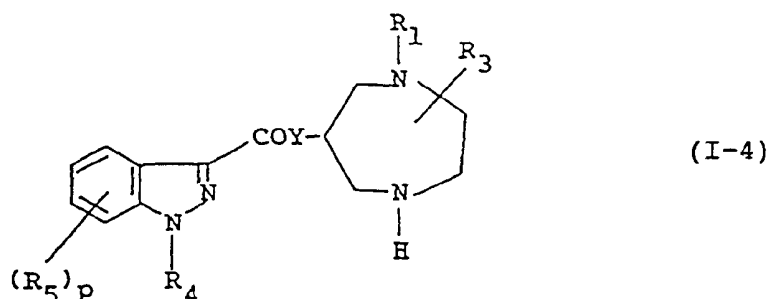
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , Y og p er som definert ovenfor,
 med en forbindelse med formel (IV)

X₁-R₄₃

(IV)

hvor X₁ betyr en rest av en reaktiv ester av en
alkohol, og R₄₃ betyr gruppene som er definert ovenfor
for R₄ men ikke hydrogen,

(C) å omsette en forbindelse med den generelle formel (I-4)



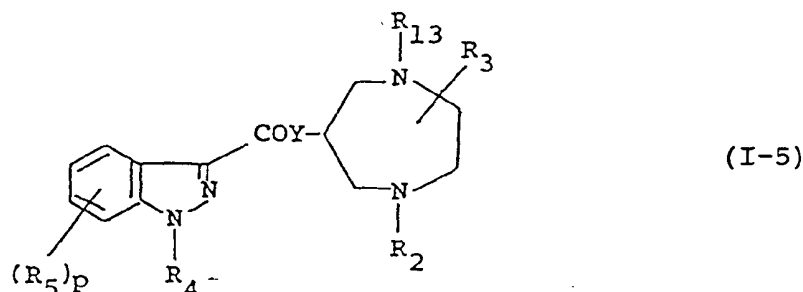
hvor R₁, R₃, R₄, R₅, Y og p er som definert ovenfor,
med en forbindelse med formel (V)

X₂-R₂₃

(V)

hvor X₂ betyr en rest av en reaktiv ester av en
alkohol, og R₂₃ betyr gruppene som er definert ovenfor
for R₂ men ikke hydrogen,
eller

(D) å katalytisk redusere en forbindelse med formel (I-5)



hvor R₁₃ betyr en usubstituert eller substituert
benzylgruppe, og R₂, R₃, R₄, R₅, Y og p er som definert
ovenfor,
og om ønsket omdanne den resulterende forbindelse med formel

(I) til dens fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt eller kvaternære ammoniumsalt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1-(A) eller 1-(C) ved fremstilling av N-[1-(3-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid eller dets fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt og kvaternære ammoniumsalt, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

10

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1-(A) eller 1-(C) ved fremstilling av N-[1-(4-metylbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid eller dets fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt og kvaternære ammoniumsalt, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

15

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1-(A) eller 1-(C) ved fremstilling av N-[1-(3-pyridylmetyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid eller dets fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt og kvaternære ammoniumsalt, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

20

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1-(A) eller 1-(C) ved fremstilling av N-[1-(4-pyridylmetyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid eller dets fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt og kvaternære ammoniumsalt, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

25

30

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1-(A) eller 1-(C) ved fremstilling av N-[1-(3-fluorbenzyl)-4-metylheksahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl]-1H-indazol-3-karboksamid eller dets fysiologisk akseptable syreaddisjonssalt og kvaternære ammoniumsalt, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

35