

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 136-142 (1982)

1,2,3,4-Tetrahydrophthalazine, 2. Mitt.¹⁾2,3,4,5,7,12-Hexahydro-1*H*-(1,2,5)triazepin[1,2-*b*]phthalazin-1,5-dion-Derivate

Stefan Groszkowski* und Barbara Wesolowska

Zakład Chemii Farmaceutycznej i Analizy LEKÓW Akademii Medycznej w Łodzi (Wydział Farmaceutyczny), ul. Narutowicza 120a, 90-145 Łódź, Polen
Eingegangen am 6. März 1981

Bei der Kondensation von 2,3-Bis-(halogenacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrophthalazinen mit primären Aminen wurde eine Reihe von Derivaten des neuen heterocyclischen-Systems 2,3,4,5,7,12-Hexahydro-1*H*-(1,2,5)triazepin[1,2-*b*]phthalazin-1,5-dion erhalten.

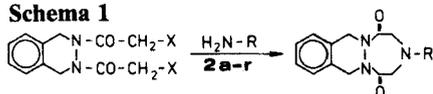
**1,2,3,4-Tetrahydrophthalazines, II: Derivatives of
2,3,4,5,7,12-Hexahydro-1*H*-[1,2,5]triazepino[1,2-*b*]phthalazine-1,5-dione**

A series of derivatives of the new heterocyclic system 2,3,4,5,7,12-hexahydro-1*H*-[1,2,5]triazepino[1,2-*b*]phthalazine-1,5-dione was obtained as a result of condensation of 2,3-bis(haloacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrophthalazines with primary amines.

Auf der Suche nach neuen biologisch aktiven 1,2,3,4-tetrahydrophthalazinhaltigen Verbindungen erhielten wir eine Reihe von 3-substituierten Derivaten eines neuen heterocyclischen-Systems, des 2,3,4,5,7,12-Hexahydro-1*H*-(1,2,5)-triazepin[1,2-*b*]phthalazin-1,5-dions.

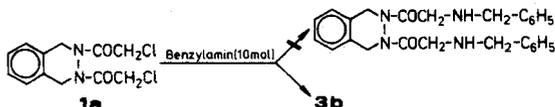
Nach Schema 1 besteht die Synthese in der Kondensation der in der 1. Mitt.¹⁾ beschriebenen 2,3-Bis-(halogenacetyl)-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine **1a** und **1b** mit äquimolaren Mengen der primären Amine **2a-r**.

Schema 1



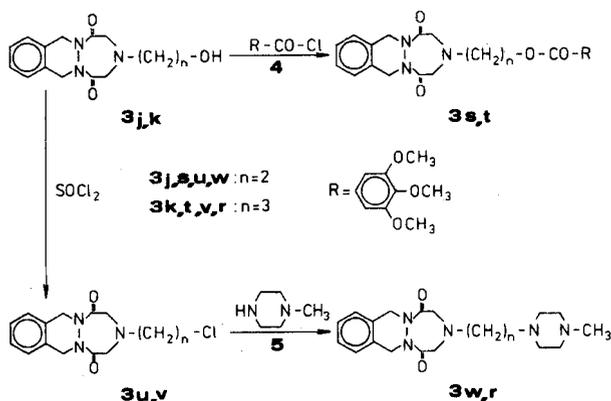
1a,b		3a-r	
1	2,3	2,3	R
a	Cl	k	(CH ₂) ₃ -OH
b	Br	l	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
c		m	(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₃
d		n	(CH ₂) ₂ -N
e		o	(CH ₂) ₃ -N
f		p	(CH ₂) ₂ -N
g		r	(CH ₂) ₃ -N -CH ₃
h			
i			
j			

Die Tendenz zur Cyclisierung der Substrate im Molverhältnis 1:1 ist sehr groß, die Ausbeute beträgt 64 % bis 86 %. Bei der Reaktion mit einem Überschuß an Benzylamin (**2b**) erhielt man in 80 proz. Ausbeute eine polymorphe Form der cyclischen Verbindung **3b** und keine disubstituierte Verbindung.



Eine ähnliche Cyclisierungsweise des Triazepinsystems wurde zum erstenmal in unserem Labor bei der Synthese von Derivaten des Pyridazin[1,2-a]-1,2,5-triazepins^{2,3)} angewandt. Die Derivate **3j** und **3k** bieten dank der Anwesenheit der Hydroxyalkylgruppierung weitere Synthesemöglichkeiten (Schema 2).

Schema 2



Durch die Acylierung mit Trimethoxybenzoylchlorid (**4**) erhielt man **3s** und **3t**. Der Austausch der Hydroxygruppe gegen Chlor führte zu **3u** und **3v**, die man in **3w** und **3r** umwandelte. Auf diese Weise kann man auch andere Aminoalkylderivate erhalten.

Die Mehrzahl der erhaltenen Derivate befindet sich zur Zeit in der pharmakologischen Prüfung, über deren Ergebnis an anderer Stelle berichtet wird.

Diese Arbeit wurde durch die Polnische Akademie der Wissenschaften finanziell unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl. Lit.¹⁾ Eigenschaften, Ausbeuten und Analysen aller Basen sind in Tab. 1 und 2 aufgeführt.

3-Substituierte 2,3,4,5,7,12-Hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dione 3a-r (Allg. Vorschrift)

0,01 mol **1a** oder **1b** wurde durch Erwärmen in 100 ml (**1a**) oder 180 ml (**1b**) absol. Ethanol gelöst und 0,02 mol trockenes Na₂CO₃ zugegeben. Es wurde unter Rückfluß gekocht und während 1 h eine Lösg. von 0,01 mol **2a-r** in 20 ml absol. Ethanol hinzugegropft. Das Gemisch wurde noch 15 h weitergekocht und **3a-r** nach den angegebenen Methoden isoliert und gereinigt.

Tab. 1: Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der Verbindungen 3

Name	Ausb. % d. Th. Methode	Summenformel (Molmasse)	Schmp. ^o (Lösungsmittel)	Ber. Gef.		
				C	H	N
3a 3-Phenyl-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	80 A	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ (307,4)	297–299 (Zers.; Vorheizung auf 250°) (Acetonitril)	70,3 70,4	5,58 5,64	13,7 13,7
3b 3-Benzyl-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion (Mod. I)	85 B	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ (321,4)	130,5–132 (Isopropanol)	71,0 71,1	5,96 6,09	13,1 13,1
3c 3-(4-Methylbenzyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	77 A	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ (335,4)	163,5–166,5 (Zers.) (Isopropanol)	71,6 71,4	6,31 6,20	12,5 12,4
3d 3-(4-Methoxybenzyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	78 A	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ (351,4)	135,5–138 (Isopropanol)	68,4 68,2	6,02 5,91	12,0 11,8
3e 3-(4-Chlorbenzyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	85 A	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ (355,8)	198–201 (Zers.)	64,1 64,3	5,10 4,97	11,8 11,6
3f 3-(3-Chlorbenzyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	82 A	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ (355,8)	171–174 (Zers.)	64,1 64,2	5,10 5,20	11,8 11,8
3g 3-Isobutyl-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	78 B	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ (287,4)	174–177 (Zers.) (Isopropanol)	66,9 67,0	7,37 7,40	14,6 14,8
3h 3-(2-Methoxyethyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	77 B	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ (289,3)	142–144 (Ethanol)	62,3 62,4	6,62 6,69	14,5 14,5
3i 3-(3-Methoxypropyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	82 B	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ (303,4)	128–129,5 (Ethanol)	63,4 63,4	6,98 7,06	13,9 13,8
3j 3-(2-Hydroxyethyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	75 C	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ (275,3)	154–157 (Isopropanol)	61,1 61,2	6,22 6,24	15,3 15,2
3k 3-(3-Hydroxypropyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	86 C	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ (289,3)	141–142,5 (Isopropanol)	62,3 62,1	6,62 6,74	14,5 14,4
3l 3-(2-Diethylaminoethyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	69 D	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ (330,4)	104,5–106 (Ether)	65,4 65,4	7,93 8,04	17,0 16,9
3m 3-(3-Dimethylaminopropyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	64 D	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₂ (316,4)	116,5–118 (Ether)	64,5 64,6	7,65 7,60	17,7 17,7
3n 3-(2-Morpholinoethyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	79 C	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃ (344,4)	148–149,5 (Isopropanol)	62,8 62,9	7,02 7,10	16,3 16,4
3o 3-(3-Morpholinopropyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	81 C	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₃ (358,4)	121,5–122,5 (Cyclohexan/ Ethanol)	63,7 63,8	7,31 7,30	15,6 15,7
3p 3-(2-Piperidinoethyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	71 E	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ (342,4)	129–130 (Cyclohexan)	66,6 66,6	7,65 7,52	16,4 16,3

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Name	Ausb. % d. Th. Methode	Summenformel (Molmasse)	Schmp. ^o (Lösungsmittel)	Ber. Gef. C	H	N
3r 3-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)-propyl]-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	69 C	C ₂₀ H ₂₉ N ₅ O ₂ (371,5)	141–143,5 (Cyclohexan)	64,7 64,8	7,87 7,94	18,9 19,0
3s 3-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-ethyl]-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)-triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	39	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₇ (469,5)	142,5–145,5 (Isopropanol)	61,4 61,5	5,80 5,94	9,0 9,1
3t 3-[3-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-propyl]-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)-triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	40	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₇ (483,5)	143,5–146,5 (Isopropanol)	62,1 62,2	6,05 6,18	8,7 8,6
3u 3-(2-Chlorethyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	89	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ (293,8)	154–156,5	57,2 57,2	5,49 5,66	14,3 14,2
3v 3-(3-Chlorpropyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	95	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ (307,8)	145–147,5	58,5 58,7	5,89 5,71	13,7 13,4
3w 3-[2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-ethyl]-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion	42	C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₂ (357,5)	143–145 (Cyclohexan)	63,8 63,7	7,61 7,65	19,6 19,7

Tab. 2: Spektroskopische Daten der Verbindungen 3

IR (Nujol) cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (ppm)	MS (70 eV) m/e (%)
3a 1670 (C=O)	CF ₃ COOD: 3,9–5,4 (m breit, 8H, CO-CH ₂ -N und Ar-CH ₂ -N); 6,8 (s, 5H, arom. H); 7,13 (s, 4H, arom. H)	307 (37,1, M ⁺) 104 (100)
3b 1660 (C=O)	CDCl ₃ : 3,43 (s, 4H, CO-CH ₂ -N); 3,8 (s, 2H, benzyl. CH ₂); 4,2–5,7 (d breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 7,2 (s, 4H, arom. H); 7,3 (s, 5H, arom. H)	321 (2,2, M ⁺) 42 (100)
3c 1660 (C=O)	CDCl ₃ : 2,33 (s, 3H, CH ₃); 3,43 (s, 4H, CO-CH ₂ -N); 3,73 (s, 2H, benzyl. CH ₂); 4,2–5,7 (d breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 7,0–7,36 (m, 8H, arom. H)	335 (0,8, M ⁺) 42 (100)
3d 1660 (C=O), 1230, 1130 (OCH ₃)	CDCl ₃ : 3,43 (s, 4H, CO-CH ₂ -N); 3,73 und 3,8 (2s, 5H, benzyl. CH ₂ und OCH ₃); 4,2–5,7 (d breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 6,73–7,4 (m, 8H, arom. H)	351 (0,5, M ⁺) 121 (100)
3e 1660 (C=O)	CDCl ₃ : 3,43 (s, 4H, CO-CH ₂ -N); 3,76 (s, 2H, benzyl. CH ₂); 4,2–5,7 (d breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 7,23 und 7,3 (2s, 8H, arom. H)	355, 357 (1,5; 0,6, M ⁺) 42 (100)
3f 1670 (C=O)	CDCl ₃ : 3,43 (s, 4H, CO-CH ₂ -N); 3,73 (s, 2H, benzyl. CH ₂); 4,2–5,7 (d breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 7,03–7,4 (m, 8H, arom. H)	355, 357 (1,3; 0,5, M ⁺) 42 (100)
3g 1680, 1660 (C=O)	CDCl ₃ : 0,9 (d, 6H, CH ₃); 1,37–2,1 (m, 1H, CH); 2,4 (d, 2H, N-CH ₂ -C); 3,43 (s, 4H, CO-CH ₂ -N); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 7,2 (s, 4H, arom. H)	287 (1,5, M ⁺) 42 (100)
3h 1670 (C=O), 1120 (OCH ₃)	CDCl ₃ : 2,73–3,03 (t, 2H, N-CH ₂ -C); 3,33 (s, 3H, OCH ₃); 3,43–3,67 (m, 6H, CO-CH ₂ -N und CH ₂ -O); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 7,2 (s, 4H, arom. H)	289 (8,6, M ⁺) 261 (100)
3i 1660 (C=O), 1125 (OCH ₃)	CDCl ₃ : 1,73 (qu, 2H, C-CH ₂ -C); 2,57–2,9 (t, 2H, N-CH ₂ -C); 3,27–3,53 (m, 9H, OCH ₃ , CO-CH ₂ -N und CH ₂ -O); 4,33–5,7 (d breit, 4H, Ar-CH ₂ -N); 7,17 (s, 4H, arom. H)	303 (16,9, M ⁺) 57 (100)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	IR (Nujol) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm)	MS (70 eV) m/e (%)
3j	3400 (OH), 1650 (C=O)	CDCl_3 : 2,53–3,2 (m, 3H, N- CH_2 -C und OH; nach D_2O -Zugabe t); 3,4–3,8 (m, 6H, CO- CH_2 -N und CH_2 -O); 4,2–5,7 (d breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,17 (s, 4H, arom. H)	275 (4,8, M^+) 42 (100)
3k	3150 (OH), 1650 (C=O)	CDCl_3 : 1,7 (qu, 2H, C- CH_2 -C); 2,6–3,15 (m, 3H, N- CH_2 -C und OH; nach D_2O -Zugabe t); 3,47 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 3,7 (t, 2H, CH_2 -O); 4,2–5,7 (d breit 4H, Ar- CH_2 -N); 7,17 (s, 4H, arom. H)	289 (4,8, M^+) 57 (100)
3l	1670 (C=O)	CDCl_3 : 1,03 (t, 6H, CH_3); 2,27–2,9 (m, 8H, N- CH_2 -C); 3,47 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,17 (s, 4H, arom. H)	330 (2,3, M^+) 86 (100)
3m	1680 (C=O)	CCl_4 : 1,6 (qu, 2H, C- CH_2 -C); 2,15–2,87 (s und m, 10H, CH_3 und N- CH_2 -C); 3,33 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,15 (s, 4H, arom. H)	316 (2,0, M^+) 58 (100)
3n	1670 (C=O), 1120 (C-O-C)	CDCl_3 : 2,33–2,87 (m, 8H, N- CH_2 -C); 3,5–3,8 (s und m, 8H, CO- CH_2 -N und CH_2 -O); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,17 (s, 4H, arom. H)	344 (3,4, M^+) 100 (100)
3o	1660 C=O, 1120 (C-O-C)	CDCl_3 : 1,4–1,9 (qu, 2H, C- CH_2 -C); 2,27–2,9 (m, 8H, N- CH_2 -C); 3,43 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 3,6–3,87 (m, 4H, CH_2 -O); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,2 (s, 4H, arom. H)	358 (1,6, M^+) 100 (100)
3p	1660 (C=O)	CDCl_3 : 1,5 (s breit, 6H, C-(CH_2) $_3$ -C); 2,2–2,8 (m, 8H, N- CH_2 -C); 3,43 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,15 (s, 4H, arom. H)	342 (2,5, M^+) 98 (100)
3r	1670 (C=O)	CCl_4 : 1,4–1,87 (m, 2H, C- CH_2 -C); 2,13–2,8 (2s und m, 15H, CH_3 und N- CH_2 -C); 3,33 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 4,1–5,5 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,15 (s, 4H, arom. H)	371 (4,2, M^+) 56 (100)
3s	1700, 1680, 1660 (C=O), 1330 (C-O), 1220, 1120 (OCH_3)	CDCl_3 : 3,1 (t, 2H, N- CH_2 -C); 3,6 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 3,9 (s, 9H, OCH_3); 4,33–5,67 (t und breit, 6H, CH_2 -O und Ar- CH_2 -N); 7,2 und 7,3 (2s, 6H, arom. H)	
3t	1700, 1680, 1660 (C=O), 1340 (C-O), 1220, 1120 (OCH_3)	CDCl_3 : 2,0 (qu, 2H, C- CH_2 -C); 2,87 (t, 2H, N- CH_2 -C); 3,53 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 3,93 (s, 9H, OCH_3); 4,2–5,7 (t und breit, 6H, CH_2 -O und Ar- CH_2 -N); 7,23 und 7,3 (2s, 6H, arom. H)	
3u	1660 (C=O)	CDCl_3 : 3,06 (t, 2H, N- CH_2 -C); 3,43–3,77 (m, 6H, CO- CH_2 -N und CH_2 -Cl); 4,37–5,67 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,23 (s, 4H, arom. H)	
3v	1660 (C=O)	CDCl_3 : 1,93 (qu, 2H, C- CH_2 -C); 2,83 (t, 2H, N- CH_2 -C); 3,33–3,77 (s und t, 6H, CO- CH_2 -N und CH_2 -Cl); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,2 (s, 4H, arom. H)	
3w	1670 (C=O)	CDCl_3 : 2,2 (s, 3H, CH_3); 2,3–2,9 (s und m, 12H, N- CH_2 -C); 3,47 (s, 4H, CO- CH_2 -N); 4,2–5,7 (breit, 4H, Ar- CH_2 -N); 7,17 (s, 4H, arom. H)	

Methode A: Das erkaltete Gemisch wurde 12 h bei 5° stehengelassen, der kristallische Niederschlag mehrmals mit Wasser gewaschen und nach Trocknen umkristallisiert.

Methode B: Das Gemisch wurde heiß filtriert, aus dem Filtrat ca. 2/3 des Ethanolos i. Vak. abdestilliert und der Rückstand 12 h bei 5° stehengelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden mit Wasser gewaschen und nach Trocknen umkristallisiert.

Methode C: Das Gemisch wurde i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in Chloroform (**3j**, **3k**, **3n** und **3o**) oder Benzol (**3r**) aufgenommen, filtriert, erneut i. Vak. eingengt und dann kristallisiert.

Methode D: Das Gemisch wurde i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether digeriert und heiß filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und zur Kristallisation bei 5° stehengelassen.

Methode E: Das Gemisch wurde i. Vak. zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Wasser gewaschen und nach Trocknen kristallisiert.

3-Benzyl-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion (3b Mod. II)

Aus 0,01 mol **1a** und 0,1 mol **2b** nach Methode B. Ausb.: 80 % d.Th.; Schmp.: 139–141,5°. Nach Kristallisation aus Isopropanol Schmp.: 130–141° (Mischung von Mod. I und Mod. II). IR (Nujol)-Spektrum nicht identisch mit Spektrum **3b** Mod. I. Elementaranalyse, IR(CHCl₃)-, ¹H-NMR (CDCl₃) – und Massen-Spektren sind mit **3b** Mod. I identisch.

3-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-ethyl]- und 3-[3-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-propyl]-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion (3s und 3t)

Zu einer abgekühlten Lösung von 2 mmol **3j** oder **3k** in 5 ml trockenem Pyridin wurde eine Lösg. von 2,2 mmol **4** in 5 ml Dioxan hinzugegeben und 48 h bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurden die Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, zum öligen Rückstand ca. 50 ml Wasser gegeben und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Der Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und nach Trocknen zweimal aus Isopropanol umkristallisiert.

3-(2-Chlorethyl)- und 3-(3-Chlorpropyl)-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion (3u und 3v)

Zu einer Lösung von 15 mmol **3j** oder **3k** in 100 ml Chloroform wurden 75 mmol Thionylchlorid zugegeben, 72 h bei Raumtemp. stehengelassen und dann 1 h unter Rückfluß gekocht. Das erkaltete Gemisch wurde filtriert und der Niederschlag (**3u**·HCl oder **3v**·HCl) mit Chloroform gewaschen. 14 mmol **3u**·HCl oder **3v**·HCl wurden mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt, dann filtriert und der Niederschlag (**3u** oder **3v**) mehrmals mit Wasser gewaschen.

3u·HCl: Ausb.: 99 % d.Th.; Schmp.: 201–204° (Zers.; Vorheizung auf 180°). **3v**·HCl: Ausb.: 99 % d.Th.; Schmp.: 218–221° (Zers.; Vorheizung auf 200°).

3-[2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-ethyl]-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion (3w)

0,88 g (3 mmol) **3u** in 20 ml absol. Ethanol, 0,32 g (3 mmol) Natriumcarbonat und 0,4 g (4 mmol) **5** wurden 35 h unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Zum öligen Rückstand wurden 30 ml Petrolether gegeben und 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Der Niederschlag wurde mit Petrolether nachgewaschen. Nach Trocknen wurde das Produkt in 10 ml Wasser aufgenommen, filtriert und aus dem Filtrat das Wasser abgezogen. Der Rückstand wurde mit Benzol digeriert, das Benzolfiltrat eingeengt und im Kühlschrank zur Kristallisation stehengelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Cyclohexan umkristallisiert.

3-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)-propyl]-2,3,4,5,7,12-hexahydro-1H-(1,2,5)triazepin[1,2-b]phthalazin-1,5-dion (3r)

0,92 g (3 mmol) **3v** wurden mit 1,8 g (18 mmol) **5** während 9 h auf 60–70° erhitzt. Nach Abkühlen wurden 40 ml Petrolether zugegeben und 5 h bei Raumtemp. stehengelassen. Der Niederschlag wurde mehrmals mit Petrolether nachgewaschen. Nach Trocknen wurde das Produkt mit 3 × 20 ml Ether

digiert und heiß filtriert. Aus den vereinigten Filtraten wurden ca. 3/4 des Ethers abdestilliert und der Rückstand im Kühlschrank 12 h stehengelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb.: 0,58 g (52 % d.Th.). Die Verbindung ist nach Schmp., Elementaranalyse, IR- und ¹H-NMR-Spektren mit dem bei der Kondensation von **1a** mit **2r** erhaltenen Produkt identisch.

Literatur

1. Mitt.: S. Groszkowski und B. Wesolowska, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 880 (1981).
2. S. Groszkowski und J. Wrona, Pol. J. Pharmacol. Pharm. 30, 713 (1978).
3. S. Groszkowski und J. Wrona, Pol. J. Chem. 52, 1029 (1978).

[Ph 404]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 142–146 (1982)

Synthesis and CNS Activity of *N,N*-Disubstituted 1-(Aminomethyl)-5-alkyl-3-(aryloxyacetylhydrazono)indolin-2-ones

Rajesh Agarwal, Shobha Misra, Rajiv K. Satsangi* and Shiva S. Tiwari

Department of Chemistry, Lucknow University, Lucknow–226007, India
Eingegangen am 6. März 1981

Isatin and 5-methylisatin were condensed with various aryloxyacetylhydrazides to furnish the 3-(aryloxyacetylhydrazono)-5-alkylindolin-2-ones **1–4**. When **1–4** were subjected to *Mannich* reaction, the *N,N*-disubstituted 1-(aminomethyl)-5-alkyl-3-(aryloxyacetylhydrazono)indolin-2-ones **5–8** were obtained. The compounds were CNS active and relatively non-toxic (albino mice).

Synthese und ZNS-Aktivität von *N,N*-disubstituierten 1-(Aminomethyl)-5-alkyl-3-(aryloxyacetylhydrazono)-indolin-2-onen

Isatin und 5-Methylisatin wurden mit verschiedenen Aryloxy-acetylhydraziden kondensiert, um die 3-Aryloxyacetylhydrazono-5-alkyl-indolin-2-one **1–4** zu erhalten. Durch *Mannich* Reaktion wurden aus **1–4** die *N,N*-disubstituierten 1-(Aminomethyl)-5-alkyl-3-(aryloxyacetylhydrazono)-indolin-2-one **5–8** erhalten. Die synthetisierten Substanzen sind ZNS-aktiv und relativ ungiftig (Albinomäuse).

Indole derivatives play important roles in biological systems. Serotonin is a chemical neurotransmitter. Oxindole and its derivatives have been found to be effective on the Central Nervous System enzymes¹⁾ and in some CNS diseases such as convulsions²⁾. The hydrazines, hydrazides and hydrazones have been reported to be inhibitors of mono-amine oxidase^{3–5)}, an important enzyme affecting the concentration of adrenergic neurotransmitters.