

= 1.90–2.85 (m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.55 (s, 2CH<sub>3</sub>), 3.30–4.30 (m, CH<sub>2</sub>CO), 7.40–8.20 (m, 3H). – MS: m/z (rel. Int. %) = 257 (13, M<sup>+</sup>), 227(5), 175(100), 145(5), 132(22), 104(9), 91(21), 89(13).

#### Literatur

- 1 4. Mitt. S. Büyüktimkin, *Pharmazie* 40, 393 (1985).
- 2 M.L. Gujral, P.N. Saxena und R.S. Tiwari, *Indian J. Med. Res.* 43, 637 (1955), *C.A.* 50, 6662b (1956).
- 3 S. Johnne, *Pharmazie* 36, 583 (1981).
- 4 F. Preuß und E. Hoffmann, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 116, 893 (1976).
- 5 S. Büyüktimkin, S. Elz, M. Dräger und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 317, 797 (1984).
- 6 S. Büyüktimkin, *Sci. Pharm.* 52, 296 (1984).
- 7 S. Büyüktimkin, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 318, 496 (1985).
- 8 D. Nardi, A. Tajana, A. Leonardi, R. Pennini, F. Portiolio, M.J. Magistretti und A. Subissi, *J. Med. Chem.* 24, 727 (1981).
- 9 P. Heinz, U. Richter und G. Huschert, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 315, 17 (1982).
- 10 G. Tsatsas und E. Costakis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1967, 991.
- 11 H. Antraki, *J. Org. Chem.* 27, 131 (1962).
- 12 S.S. Parmar, A.K. Chaturvedi, A. Chaudhury und S.J. Brumleve, *J. Pharm. Sci.* 63, 356 (1974).
- 13 G.A. Brine und K.G. Boldt, *J. Pharm. Sci.* 72, 700 (1983).

[Ph 144]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 939–944 (1986)

## Umsetzung von 1,2-Dihydro-3-indazolone mit $\omega$ -Dialkylaminoalkylhalogeniden und $\alpha$ , $\omega$ -Dihalogenalkanen

Herbert Oelschläger\*, Uwe Matthiesen und Mohammed Al Shaik

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Straße 14, D-6000 Frankfurt am Main

Eingegangen am 14. Oktober 1985

---

Während das K-Salz des 1,2-Dihydro-3-indazolons in trockenem Dioxan mit  $\omega$ -Dialkylaminoalkylhalogeniden zu den analgetisch wirkenden basischen Lactimethern reagiert, entstehen bei der Umsetzung mit  $\alpha$ ,  $\omega$ -Dihalogenpropanen zwei basische Verbindungen, die als 3,4-Dihydro-2H-(1,3)oxazino[2,2-b]indazol (**1**) und 2,3-Dihydro-1H-pyrazolo[1, 2-a]indazol-9-on (**2**) identifiziert wurden. **2** läßt sich mit LiAlH<sub>4</sub> zu 2,3-Dihydro-1H, 9H-pyrazolo [1, 2-a] indazol (**5**) reduzieren.

0365-6233/86/1010-0939 \$ 02.50/0

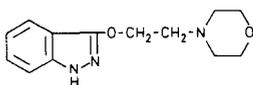
© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

### Reaction of 1,2-Dihydro-3-indazolone with $\omega$ -Dialkylaminoalkyl Halides and $\alpha, \omega$ -Dihalogenalkanes

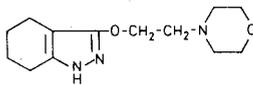
The reaction of the potassium salt of 1,2-dihydro-3-indazolone with  $\omega$ -dialkylaminoalkyl halides in anhydrous dioxane leads to basic lactim ethers, which are analgesics. On the other hand two basic compounds are formed, when  $\alpha, \omega$ -dihalogenopropanes participate. Compound **1** was identified as 3,4-dihydro-2*H*-[1,3]oxazino[2,3-*b*]indazole and compound **2** as 2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazol-9-one. Compound **2** is reduced by  $\text{LiAlH}_4$  to 2,3-dihydro-1*H*, 9*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazole (**5**).

1,2-Dihydro-3-indazolone reagiert als K-Salz in trockenem Dioxan bei 100° mit  $\omega$ -Dialkylaminoalkylhalogeniden in Ausbeuten von 30–40 % d. Th. zu 3-( $\omega$ -Dialkylamino-alkoxy)-1*H*-indazolen<sup>1)</sup>. Von 10 tierexperimentell geprüften Verbindungen erwies sich das 3-(2-Morpholinoethoxy)-1*H*-indazol (O/Ma 35) als ein gut wirksames, peripher angreifendes Analgetikum von geringer Toxizität<sup>2)</sup>. Seine pharmakokinetischen Eigenschaften, insbesondere die Biotransformation bei Ratte, Beaglehund und Mensch, wurden geklärt<sup>3)</sup>.

In analoger Weise lassen sich auch die analgesierenden 3-( $\omega$ -Dialkylamino-alkoxy)-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazole gewinnen, wenn man vom 4,5,6,7-Tetrahydro-2*H*-indazol-3-on ausgeht<sup>1)</sup>. Von den Tetrahydroverbindungen wirkt O/Ma 96 nur wenig schwächer als O/Ma 35.



O/Ma 35



O/Ma 96

Um im Rahmen eines größeren Programms die Synthese der zahlreichen  $\omega$ -Dialkylaminoalkylhalogenide zu umgehen, untersuchten wir auch die Möglichkeit, als universelles Zwischenprodukt 3- $\omega$ -Halogenalkylverbindungen des 1,2-Dihydro-3-indazolons darzustellen und diese mit den verschiedenen sekundären Aminen zu den angestrebten Lactimethern reagieren zu lassen. Mit 1-Brom-2-chlorethan entstand aber in Dioxan/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  in geringer Ausbeute das 3-(2-Hydroxyethoxy) 1*H*-indazol und nicht die gewünschte 3- $\beta$ -Chlorethoxyverbindung. Auch bei der Umsetzung von 1,2-Dihydro-3-indazolone mit 1-Brom-3-chlorpropan fiel nicht die  $\omega$ -Chlorpropoxyverbindung an, sondern ein Gemisch (DC) von 4-5 Verbindungen, von denen zwei basischen Charakter hatten. Sie wurden als Hydrochloride abgetrennt und als Basen an Kieselgel 60 mit Toluol/2-Propanol chromatographiert. Die zuerst von der Säule eluierte Verbindung **1** zeigte den Schmp. 150° und reagierte mit *Dragendorff's*-Reagens positiv. Im IR-Spektrum fehlten alle Assoziationsbanden zwischen 3000–3500  $\text{cm}^{-1}$  und die für die Lactimether charakteristische Schwingung<sup>1)</sup> zwischen 1595–1605  $\text{cm}^{-1}$ . Typisch ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 1), das außer den aromatischen Protonen nicht aufgelöste Multipletts zwischen  $\delta$  4,2–4,5 ppm sowie ein breites Multiplett zwischen 2,2–2,9 ppm auswies. Das Protonenverhältnis beträgt 4:4:2. Das Massenspektrum (70 eV) zeigte den Molekular-Peak  $m/z$  174 als Basis-Peak. Die erhobenen Befunde weisen **1** die Struktur des bisher unbekanntes 3,4-Dihydro-2*H*-(1,3)oxazino[2,3-*b*]ind-

azols (**1**) zu. Mit  $\text{LiAlH}_4$  in Ether<sup>4)</sup> trat keine reduzierende Spaltung der Etherbrücke ein, wohl aber beim Erwärmen mit 36proz. HCl.

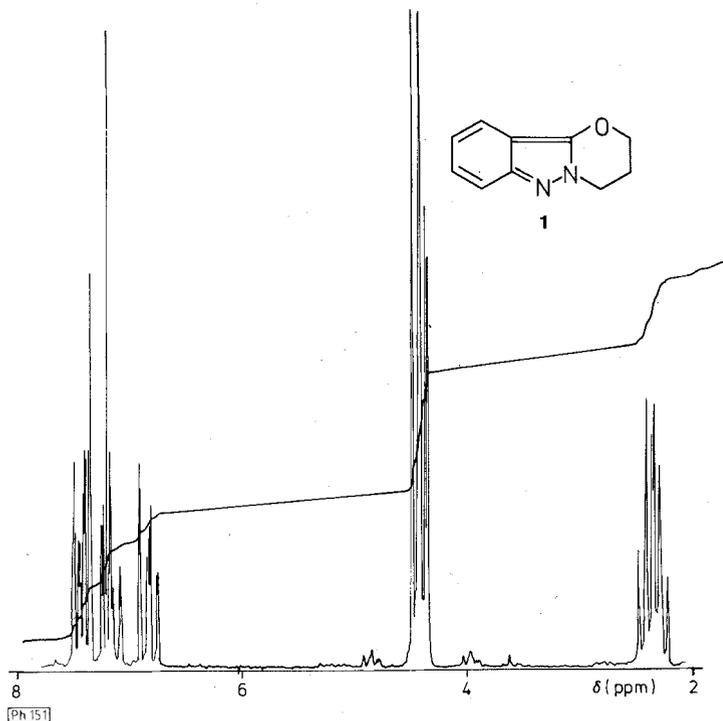
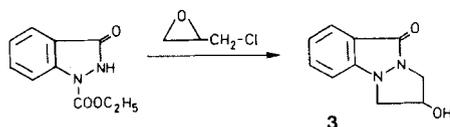
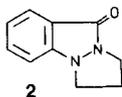
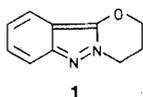


Abb. 1: 90 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **1**

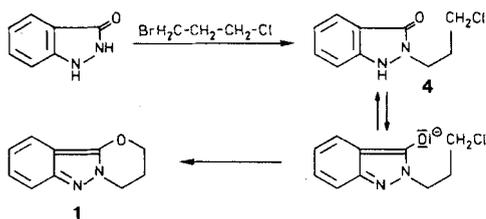
Ohne Mischfraktion wurde dann die Verbindung **2** vom Schmp.  $88^\circ$  von der Säule eluiert. Sie reagierte mit *Dragendorff*'s-Reagens positiv und zeigte im IR-Spektrum zwischen  $1630\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$  eine starke  $\text{C}=\text{O}$ -Absorption. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum enthält außer den aromatischen Protonen im höheren Feld zwischen  $\delta = 2,4\text{--}2,7$  ppm ein Quintett, dem im tieferen Feld zwei Triplets folgen. Das Protonenverhältnis beträgt 4:2:2:2. Das Massenspektrum (70 eV) weist die Mol.-Masse mit 174 aus (100 %). Die Befunde sprechen eindeutig für das 2,3-Dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazol-9-on (**2**), das 1968 zuerst von *Palazzo et al.*<sup>5)</sup> beschrieben worden ist. Diese Autoren erhielten die Verbindung umständlich aus 1-Benzyl-3-(3-chlorpropoxy)-1*H*-indazol durch Umlagerung zum 1-Benzyl-2-(3-chlorpropyl)-indazolin-3-on, das beim weiteren Erhitzen unter Angabe von Benzylchlorid zu **2** cyclisierte.

Analog 1,3-Dichlorpropan reagierte auch 1,3-Dichlorpropanol-2. Wir erhielten unter Ringschluß die Verbindung **3**, die auch bei der Umsetzung von 1-Carboethoxy-indazol-3 mit Epichlorhydrin in mäßiger Ausbeute gewonnen worden war<sup>6)</sup>.

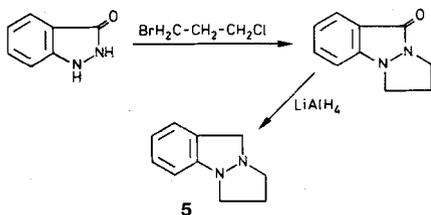


Das Mengenverhältnis der Isomere **1** und **2** verhält sich so, daß – bezogen auf eingesetztes 1,2-Dihydro-3-indazolon – 50–60 % **2** und ca. 10 % **1** entstehen. Führt man die Synthese bei tieferer Temperatur (60°) durch, so vergrößert sich der **1**-Anteil auf ca. 30 %, während von **2** etwa 40 % d. Th. anfallen.

Eingehende Untersuchungen zum Mechanismus der Umsetzung von 1,2-Dihydro-3-indazolon mit 1-Brom-3-chlorpropan zu **1** haben wir noch nicht durchgeführt. Berücksichtigt man aber das Ergebnis der Umsetzung von 1,2-Dihydro-3-indazolon mit 1-Chlor-2-brom-ethan, so dürfte die Annahme berechtigt sein, daß zunächst statt am Sauerstoff am N-2 alkyliert wird und dieses Produkt als „vinylloges Lactam“ unter Cyclisierung **1** bildet.



**2** dürfte aus der Lactamstruktur mit 1-Brom-3-chlorpropan durch doppelte Alkylierung am N-1 und N-2 entstehen.



Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion in kurzen Zeitabständen ergab keinen Hinweis für das Auftauchen von stabilen Zwischenprodukten. **2** ließ sich mit  $\text{LiAlH}_4$  in Ether zur Desoxyverbindung mit einer Ausbeute von 80 % d. Th. reduzieren. Das resultierende 2,3-Dihydro-1*H*, 9*H*-pyrazolo[1, 2-*a*]indazol ist ein farbloses Öl, das bei tieferer Temperatur feine farblose Nadeln bildet. Das Pikrat zeigt den Schmp. 133–134°. Über Umsetzungen von **2** und seinem Desoxyderivat **5** wird später berichtet.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a. M., für finanzielle Unterstützung.

## Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Angaben*: Schmp. (unkorr.): Gerät nach Dr. Tottoli, Büchi, Flawil/Schweiz. – *IR*: Perkin-Elmer 299, KBr – Preßling 1 mg/100 mg KBr. – *NMR*: Bruker – WH 90, TMS Stand. – *MS*: Varian MAT 212. – *DC*: Fertigplatten, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), Schichtdicke 0.2 mm. Fließmittel: Toluol/2-Propanol (76 + 45). – *SC*: Säulenlänge 100 cm, innerer Durchmesser 3 cm, Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0.063–0.200 mm (70–230 mesh). Elution mit Toluol/2-Propanol (76 + 45).

### 2. Synthese der Verbindungen

#### 2.1 3-(2-Hydroxyethoxy)-1*H*-indazol

6.7 g (50 mmol) 1,2-Dihydro-3-indazol, 7.6 g (55 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 10.7 g (75 mmol) 1 Brom-2-chlorethan werden in 100 ml trockenem Dioxan in  $\text{N}_2$ -Atmosphäre 20 h bei 100° gerührt. Nach Abkühlen und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der in Wasser aufgenommene Rückstand schwach sauer gestellt (pH 4–5) und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle und Verdampfen des Ethers hinterbleibt ein gelbliches Öl, aus dem nach Aufnehmen in wenig Aceton und Zugabe von Petrolether farblose Kristalle vom Schmp. 96–97° auskristallisieren, Ausb. 15 %. *IR*: 3400, 1035  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  (178.2) Ber.: C 60.7 H 5.70 N 15.7 O 17.9 Gef.: C 61.1 H 5.55 N 15.9 O 17.4.

#### 2.2 3,4-Dihydro-2*H*-(1,3)oxazino[2,3-*b*]indazol (**1**) und 2,3-Dihydro-1*H*-pyrazolo[1, 2-*a*]indazol-9-on (**2**)

6.7 g (50 mmol) 1,2-Dihydro-3-indazol, 7.6 g (55 mmol) wasserfreies  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 11.8 g (75 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan werden wie vorstehend umgesetzt. Nach 20 h wird von den anorganischen Salzen abgenutscht und das Dioxan am Rotationsverdampfer abgezogen. Den braunen Rückstand nimmt man in Aceton auf, versetzt mit ether. HCl und kristallisiert den Niederschlag aus Propanol um. Das daraus gewonnene Basengemisch wird so getrennt. Zuerst wird **1** eluiert, dem ohne Zwischenfraktion **2** folgt.

*1*: Ausb. 10 %, Nadeln vom Schmp. 150.5° (Aceton/Petrolether).

*IR*: 1520, 1640, 1065, 1280  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm) = 2.2–2.84 (quint.- $\text{CH}_2$ -), 4.26–4.48 (m,4H,-O- $\text{CH}_2$ -,>N- $\text{CH}_2$ -), 6.68–7.46 (m,4H,Ar-H).

*MS* (70 eV):  $m/z$  174 (100 %  $\text{M}^+$ ), 146(49), 118(39), 90(79)  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (174.2) Ber.: C 68.9 H 5.8 N 16.1 O 9.2 Gef.: C 68.8 H 5.8 N 16.2 O 9.3.

*2*: Ausb. 55 %, amorph, Schmp. 88° (Ethylacetat).

*IR*: 1025, 1630, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm) = 2.46–2.74 (m,2H,- $\text{CH}_2$ -), 3.36–3.54 (t,2H,- $\text{CH}_2$ -) 3.72–4.0 (t,2H,>N- $\text{CH}_2$ -), 7–7.76 (m,4H,Ar-H). *MS* (70 eV):  $m/z$  174 (100 %  $\text{M}^+$ ), 146(44), 145(17), 120(2), 118(39), 91(20).

### 2.3 2-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1, 2-a]indazol (3)

10.9 g (54 mmol) 1-Carboxy-3-indazolone werden in 150 ml Methanol gelöst und mit der Lösung von 3.5 g (54 mmol) Kaliumhydroxid in 75 ml Methanol versetzt. Unter N<sub>2</sub>-Begasung wird diese Lösung zu 20.0 g (0.216 mol) Epichlorhydrin in 2 h zugetropft und das Gemisch unter weiterem Rühren noch 6 h unter Rückfluß gehalten. Nach sc Trennung an Kieselgel 60 resultiert **3** in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 117–118° (Ethylacetat), Ausb. (18 %). IR: 3300, 1650 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.63(2H, >N-CH<sub>2</sub>-), 3.90 (m, 2H, >N-CH<sub>2</sub>-), 4.9 (brei. Signal, 1H, >CH-), 5.29 (OH). MS (70 eV): m/z 190 (74 % M<sup>+</sup>), 147(50), 146(39), 132(20), 118(26), 104(24), 90(100). C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (190) Ber.: C 63.2 H 5.26 N 14.7 O 16.8 Gef.: C 63.4 H 5.30 N 14.7 O 17.1.

### 2.4 2,3-Dihydro-1H,9H-pyrazolo[1, 2-a]indazol (5)

4.35 g (25 mmol) **2** werden in 50 ml getrocknetem Diethylether zu einer Suspension von 1.05 g (27.5 mmol) LiAlH<sub>4</sub> bei 30° zugetropft. Nach Aufarbeitung resultiert ein fast farbloses Öl. Ausb. (80 %). Pikrat: Schmp. 133–134 (Ethanol). MS (70 eV): m/z = 160 (64 % M<sup>+</sup>), 159(100), 132(29), 131(65), 118(19), 90(4). C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (389.11) Ber.: C 49.3 H 3.85 N 18.0 O 28.8 Gef.: C 49.2 H 3.85 N 17.7 O 27.7.

### Literatur

- 1 Dissertation *U. Matthiesen*, Frankfurt a. M. 1970.
- 2 Temmler-Werke, Vereinigte Chemische Fabriken, (Erf. H. Oelschläger, U. Matthiesen, W. A. Behrendt), Ger. Offen. 2,035,494 (20. Jan. 1972), C.A. 76, 140801 f. (1972).
- 3 H. Oelschläger und W. Möhrke, Biological Oxidation of Nitrogen (Ed. J. W. Gorrod), S. 83, Biomedical Press, Elsevier/North-Holland 1978. H. Oelschläger, W. Möhrke und E. Grein, Biological Oxidation of Nitrogen (Ed. J. W. Gorrod), S. 89, Biomedical Press, Elsevier/North-Holland 1978. Dissertation *W. Möhrke*, Frankfurt a. M. 1979.
- 4 N. G. Gaylord und D. J. Kay, J. Am. Chem. Soc. 78, 2167 (1956).
- 5 G. Pallazo und L. Baiocchi, Rend. Accad. Naz. 40 (Quaranta) 18, 225 (1968); C.A. 72, 90366n (1970).
- 6 Dissertation *M. Al Shaik*, Frankfurt a. M. 1983.