



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166366

(51) Int. Cl.³ C 07 D 487/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. 880338

(22) Inngivelsesdag 26.01.88

(24) Løpedag 26.01.88

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. ---

(85) Videreføringsdag ---

(41) Alment tilgjengelig fra 26.07.88

(44) Utlegningsdag 02.04.91

(71)(73) Søker/Patenthaver MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., (72) Oppfinner MICHAEL E. LE TOURNEAU, Indianapolis, IN,
2110 East Galbraith Road, NORTON P. PEET, Cincinnati, OH, US
Cincinnati, OH 45215, US

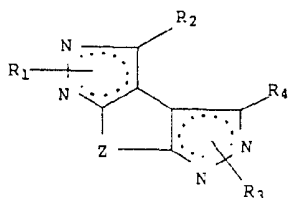
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 27.01.87, US, nr 007304.

(54) Oppfinnens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE CYCLOALKAN[1,2-C:4,3-C']DIPYRAZOLER.

(57) Sammendrag

Nye forbindelser av formel



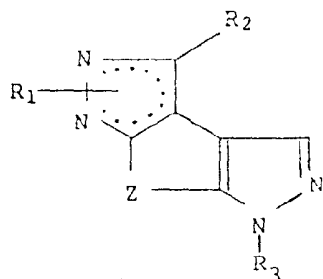
(56) Anførte publikasjoner

Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 23633.
Chemical Abstracts, vol. 94, 3959W.

hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver uavhengig er valgt fra hydrogen eller methyl, forutsatt at minst én av disse må være methyl, og hvor R_1 og R_3 er anordnet på et av nitrogenene i deres respektive ringer hvor det andre nitrogen er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; de stiplede linjer indikerer nærvær av to konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingene bestemmes av posisjonen av R_1 eller R_3 substituentene; og Z er $-(CH_2)_n$, hvor n er 2 eller 3, utviser terapeutisk aktivitet.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

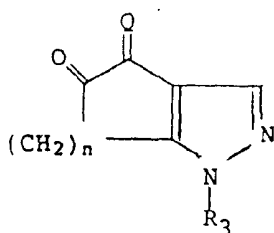
Foreliggende oppfinnelse er rettet mot fremstilling av en gruppe av forbindelser som er methylerede tetrahydro cyclohepta [1,2-c:4,3-c'] dipyrazoler og benzo [1,2-c:4,3-c']-dipyrazoler. Nærmere bestemt angår oppfinnelsen en analogi- fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 hver uavhengig er valgt fra hydrogen eller methyl, forutsatt at minst én av disse må være methyl, og hvor R_1 og R_3 er anordnet på et av nitrogenene i deres respektive ringer hvor det andre nitrogen da er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; de stiplede linjer indikerer nærvær av to konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingene bestemmes av posisjonen av R_1 eller R_3 substituentene; og Z er $-(CH_2)_n-$, hvor n er 2 eller 3.

Syreaddisjonssalter av de ovenfor angitte forbindelser med farmasøytisk akseptable syrer er ekvivalente med de ovenfor angitte aminer for oppfinnelsens formål. Eksempler på slike salter er saltene med uorganiske syrer slik som f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende syrer; med organiske carboxylsyrer slik som f.eks. eddiksyre, propionsyre, glycolsyre, melkesyre, pyrylsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre og dihydroxymaleinsyre, perbenzoesyre, fenyleddiksyre, 4-aminobenzoesyre, 4-hydroxybenzoesyre, anthranilsyre, kanelsyre, salicylsyre, 4-amino-salicylsyre, 2-fenoxybenzoesyre, 2-acetoxybenzoesyre, mandelsyre og lignende syrer, og med organiske sulfonsyrer slik som methansulfonsyre og p-toluensulfonsyre.

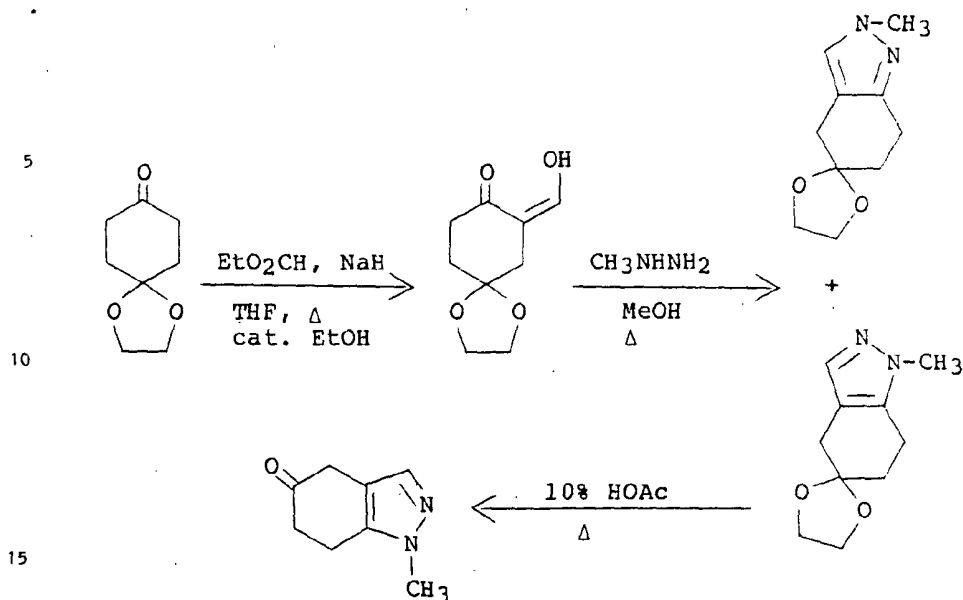
Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at et hydrazin eller methylhydrazin omsettes med en forbindelse av formel



hvor R_3 er som ovenfor definert; n er 2 eller 3; og Q er $=H$ $(COCH_3)$ eller $=CHN(CH_3)_2$, eventuelt etterfulgt av omsetning med methyljodid og natriumhydrid.

Det α -substituerte cycliske keton anvendt som utgangsmateriale for cycloheptadipyrazolene ($n=3$) kan fremstilles fra cyclohexan-1,3-dion. Dette diketon kan omdannes til den tilsvarende 2-dimethylaminomethylenforbindelse ved standard prosedyrer. Omsetning av dette materiale med et egnet hydrazin (dvs. hydrazin eller methylhydrazin) bevirker cyclisering og dannelse av et indazol-4-on som kan være substituert på en av nitrogenene avhengig av det anvendte hydrazinutgangsmateriale. Indazolonet omsettes med ethyldiazoacetat for å innføre en methylengruppe i α -stilling til carbonylgruppen. En blanding av produkter erholdes hvor hovedproduktet har et methylen innført mellom carbonylgruppen og pyrazolringen. Dette keton omsettes deretter med de egnede reagenser under dannelse av det ønskede α -substituerte ketonutgangsmateriale; N,N-dimethylformamid dimethylacetal gir spesifikt α -dimethylaminomethylenforbindelsen.

Det α -substituerte cycliske keton anvendt som utgangsmateriale for benzopyrazolene ($n=2$) kan fremstilles fra 1,4-cyclohexandionmonoethylenketal ved følgende serier av reaksjoner:



Cyclohexandionketalet behandles med natriumhydrid og ethylformiat under dannelse av α -formylforbindelsen som deretter omsettes med methylhydrazin under dannelse av en blanding av isomere pyrazoler. Forholdet mellom de erholdte isomerer influeres sterkt av reaksjonstemperatur. Hvis f.eks. methylhydrazin tilsettes til en løsning av α -formylforbindelsen i metanol ved tilbakeløpskokning, erholdes de to isomerer i et forhold på ca. 1:1. Hvis imidlertid methylhydrazin tilsettes dråpevis til en iskald løsning av α -formylforbindelsen i metanol, dannes 1-methylproduktet praktisk talt utelukkende. Deketalisering av spiroforbindelsen forløper lett i 10% eddiksyre ved tilbakeløpstemperaturen, under dannelse av det angitte keton. Ketonet omdannes deretter til det ønskede α -substituerte cykliske keton på samme måte som beskrevet tidligere for cycloheptapyrazolonet.

De substituerte dipyrazolforbindelser som er beskrevet er bronkodilatorer og er anvendbare ved behandling av bronkiale sykdommer slik som bronkial astma.

Fra Chemical Abstracts, vol. 94, 1981, 3959w er det kjent kondenserte pyrazolringsystemer med samme ringstruktur, men hvor sentralringen er aromatisk, og hvor ringsystemet er anderledes substituert. Det er ikke angitt noe terapeutisk virkningsområde for disse forbindelser.

Fra EP søknad 23633 er det kjent at kondenserte forbindelser som inneholder pyrazolringen, har samme kvalitative egenskaper som foreliggende forbindelse, men det kondenserte ringsystem i de kjente forbindelser er fullstendig forskjellig fra de nye forbindelser. En direkte sammenheng er således ikke relevant.

Ved vurdering av bronkodilaterende aktivitet administreres testforbindelser til marsvin ved intraperitoneal injeksjon eller oralt, og marsvinene utfordres deretter ved eksponering for en histaminaerosol i perioder varierende fra 15 minutter til 4 timer senere. Ubehandlede dyr kollapset når de ble eksponert for histaminaerosolen. Ved vurderingene ble dyrene observert og kollapstider ble nedtegnet. De observerte kollapsdyr ble deretter sammenlignet statistisk med kontrolldyr behandlet med vann alene, hvor kontrollgruppen vanligvis er en langtidskumulativ kontroll. Den aktuelle dose av administrert testforbindelse var generelt 30% av LD₅₀-verdien administrert peritonealt. Enkelte spesifikke doser av forbindelser anvendt ved testingen er som følger:

4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-3H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c'] dipyrazol; 188 mg/kg

4,5,6,7-tetrahydro-2,7-dimethyl-2H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol; 315 mg/kg

4,5,6,7-tetrahydro-3,7-dimethyl-3H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol; 166 mg/kg

3,4,5,6-tetrahydro-3,6-dimethylbenzo[1,2-c:4,3-c']dipyrazolmonohydroklorid; 188 mg/kg.

Testet ved den ovenfor angitte prosedyre ble forbindelsene ifølge oppfinnelsen funnet å fremkalle en bronkodilaterende effekt.

De etterfølgende eksempler vil illustrere oppfinnelsen.

Eksempel I Mellomprodukter

En blanding ble fremstilt fra 90 g 1,3-cyclohexandion og 225 ml N,N-dimethylformamid-dimethylacetal, og ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 90 minutter. Overskudd av løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet

ble triturerert i varm ethylacetat under dannelselse av 2-dimethylaminomethylen-1,3-cyclohexandion som rustfargede krystaller som smelter ved 114,5 - 166°C.

Eksempel II

Til en iskald løsning av 67 g 2-dimethylaminomethylen-1,3-cyclohexandion i 600 ml methanol ble langsomt tilsatt en løsning av 21,3 ml methylhydrazin i 200 ml methanol, og den resulterende løsning ble oppvarmet til tilbaketilbakekokning i 2 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble triturerert med ethylether under dannelselse av 1,5,6,7-tetrahydro-1-methyl-4H-indazol-4-on, som et brunt krystallinsk fast materiale som smelter ved 88 - 91°C.

Til en iskald løsning av 33,3 g 2-acetyl-1,3-cyclohexandion i 400 ml methanol ble dråpevis tilsatt en løsning av 7,2 ml hydrazin i 50 ml methanol, og den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til tilbaketilbakekokning i 20 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og residuet ble triturerert i ethylether under dannelselse av 1,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4H-indazol-4-on som et gult krystallinsk fast materiale som smelter ved 154 - 157°C.

En løsning av 11 ml methylhydrazin i 50 ml methanol ble dråpevis tilsatt til en iskald løsning av 30 g 2-acetyl-1,3-cyclohexandion i 200 ml methanol, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbaketilbakekokning i 90 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble triturerert i hexan og avkjølt under dannelselse av et klamt brunt fast materiale. Dette urene produkt ble omkrystallisert fra en blanding av toluen og hexan under dannelselse av 1,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimethyl-4H-indazol-4-on som et gult krystallinsk fast materiale som smelter ved 82,5 - 84°C.

Eksempel III

En løsning av 108 ml bortrifluoridetherat i 300 ml diklormethan ble dråpevis tilsatt til en løsning av 79,3 g 1,5,6,7-tetrahydro-1-methyl-4H-indazol-4-on og 100 g ethyldiazoacetat i 1500 ml diklormethan. Tilsetningsgraden ble justert slik at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke over-

skred 25°C og utviklingen av gass ikke ble kraftig. Tilsetningen tok 3,5 timer og reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur, ble avkjølt til 0°C og ble dråpevis behandlet med 1000 ml mettet vandig natriumbicarbonatløsning.

5 Den resulterende oppslemming ble omrørt kort og lagene som ble dannet ved henstand ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltvann og ble tørket over magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk under dannelsen av en ravfarget olje. Oljen ble oppløst i diklormethan og

10 ble vasket med to 300 ml's porsjoner av 2,5 M natriumhydroxyd. Diklormethanløsningen ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av en ravfarget olje. Denne olje ble flashkromatografert (10% aceton i diklormethan) under dannelsen av en ytterligere ravfarget olje.

15 Denne olje ble behandlet med 24 g kaliumhydroxyd og 300 ml vann, og blandingen ble oppvarmet i et kokende vannbad i 30 minutter. 5 N saltsyre ble tilsatt langsomt inntil pH var 2. Blandingene ble deretter oppvarmet kort i et kokende vannbad og helt over på is. Den ble deretter nøytralisert med mettet

20 natriumbicarbonat og ekstrahert grundig med diklormethan. De kombinerte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk under dannelsen av en mørk olje som ble oppvarmet til tilbakeløpskokning med 60 ml N,N-dimethylformamid-dimethylacetal i 2 timer. Løsnings-

25 midlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble flashkromatografert (10% aceton i diklormethan) under dannelsen av 5,6,7,8-tetrahydro-4(1H)-cycloheptapyrazolon som et rødt krystallinsk fast materiale.

De kombinerte natriumhydroxydekstrakter ble holdt under

30 begynnelsestrinnene ved den ovenfor beskrevne isoleringsprosedyre og ble avkjølt til 0°C og surgjort til pH 5 med konsentrert saltsyre. Den resulterende oppslemming ble ekstrahert grundig med diklormethan, og de kombinerte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert

35 trykk under dannelsen av en ravfarget olje. Oljen ble behandlet med 45,8 g kaliumhydroxyd i 600 ml vann, og blandingen ble oppvarmet i et kokende vannbad i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble fjernet fra badet, ble surgjort med 5N saltsyre til

pH 2, oppvarmet kort i det kokende vannbad, avkjølt i et is-bad og til slutt nøytralisert med mettet vandig natriumbicarbonatopløsning. Den resulterende oppslemming ble ekstrahert grundig med diklormethan, og de kombinerte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk under dannelsen av 4,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-5(1H)-cycloheptapyrazolon som en ravfarget olje.

10 Eksempel IV

5,00 g 1,4-cyclohexandion ble tilsatt til en blanding av natriumhydrid (1,40 g av en 60% suspensjon i mineralolje), 10 ml ethylformiat, en dråpe ethanol og 200 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2 1/2 time, ble avkjølt og fordelt mellom vann og ethylether. Etherlaget ble vasket flere ganger med 0,5 N natriumhydroxyd, og de kombinerte vandige deler ble vasket en gang med ether. Den vandige løsning ble surgjort langsomt til en pH på 4 med 5N saltsyre, og oppslemmingen ble grundig ekstrahert med diklormethan. De kombinerte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum under dannelsen av en mørk olje. Oljen ble kolbe-til-kolbe destillert (120°C/1mm) under dannelsen av 7-(hydroxymethylen)-1,4-dioxazpiro[4,5]decan-8-on som en fargeløs olje.

25 Eksempel V

0,6 ml methylhydrazin ble dråpevis tilsatt til en iskald løsning av 2 g 7-(hydroxymethylen)-1,4-dioxaspiro[4,5]-decan-8-on. Løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 30 minutter og ble konsentrert i vakuum under dannelsen av en ravfarget olje. Oljen ble flash-kromatografert (ethylacetat) på silikagel under dannelsen av 1',4',6',7'-tetrahydro-1'-methyl)-spiro[1,3-dioxolan-2,5'-[5H]indazol] som en gul olje.

35 3,7 g av det ovenfor erholdte produkt ble oppvarmet i 100 ml 10% eddiksyre til tilbakeløpskokning i 3 timer, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum under dannelsen av en mørk olje. Oljen ble flash-kromatografert (ethylacetat) på silikagel under dannelsen av en blanding av 1,4,6,7-tetrahydro-1-

166366

8

methyl-5H-indazol-5-on og ethylenglycol. Ethylenglycolen ble fjernet ved destillasjon (1 mm) under dannelsen av 1,4,6,7-tetrahydro-1-methyl-5H-indazol-5-on som en orangerfarget gummi.

5 Eksempel VI

En blanding av 27,6 g 4,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-5(1H)-cycloheptapyrazolon og 100 ml N,N-dimethylformamid-dimethylacetal ble oppvarmet til tilbakesløpskokning i 1 1/2 time. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og residuet ble flash-kromatografert (10% metanol i diklormethan) under dannelsen av 4-(dimethylaminomethylen)-4,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-5(1H)-cycloheptapyrazolon.

Den ovenfor angitte prosedyre ble gjentatt under anvendelse av 1,4,6,7-tetrahydro-1-methyl-5H-indazol-5-on og N,N-dimethylformamid-dimethylacetal. Det urene produkt ble flash-kromatografert (5% metanol i diklormethan) på silikagel under dannelsen av en tykk rødfarget olje som ble triturerert med ether/hexan under dannelsen av 4-(dimethylaminomethylen)-1,4,6,7-tetrahydro-1-methyl-5H-indazol-5-on som et brunt pulver som smelter ved 94 - 100°C.

Eksempel 1 Sluttprodukter

En løsning av 1,75 ml methylhydrazin i 30 ml metanol ble dråpevis tilsatt til en iskald løsning av 4-(dimethylaminomethylen)-4,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-5(1H)-cycloheptapyrazolon i 150 ml metanol, og blandingen ble oppvarmet til tilbakesløpskokning i 2 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble triturerert med ether under dannelsen av et gult pulver (68% utbytte). Omkrystallisering av dette faste materiale fra toluen ga 4,5,6,7-tetrahydro-2,7-dimethyl-2H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol som fargeløse flak som smelter ved 176 - 178°C.

Når den ovenfor angitte prosedyre ble gjentatt under anvendelse av hydrazin i stedet for methylhydrazin var det erholdte produkt 4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-3H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol som smelter ved 201 - 204°C.

Eksempel 2

En blanding av 19,4 g 4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-3H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol i 70 ml N,N-dimethylformamid ble dråpevis tilsatt til en suspensjon av 2,64 g natriumhydrid i 200 ml N,N-dimethylformamid, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. En løsning av 12,5 ml metyljodid i 20 ml N,N-dimethylformamid ble dråpevis tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble fordelt mellom diklormethan og vann. Det vandige lag ble ekstrahert flere ganger med diklormethan, og de kombinerte diklormethanlag ble vasket med saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av et brunt pulver som viste seg å være 50:50 blanding av 2,7-dimethyl- og 3,7-dimethylproduktene som vist ved ^1H NMR. Det brune pulver ble omkrystallisert fra toluen under dannelse av et brunt fast materiale som igjen ble omkrystallisert fra toluen under dannelse av 4,5,6,7-tetrahydro-3,7-dimethyl-3H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol som en olje som smelter ved 191 - 195°C.

De kombinerte modervæsker fra toluenomkrystalliseringene ble konsentrert til halve det opprinnelige volum og ble avkjølt under dannelse av 4,5,6,7-tetrahydro-2,7-dimethyl-2H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol som et brunt fast materiale.

Eksempel 3

1,00 ml hydrazin ble dråpevis tilsatt til en løsning av 4,1 g 4-[(dimethylamino)metylen]-1,4,6,7-tetrahydro-1-methyl-5H-indazol-5-on i 100 ml metanol. Løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 30 minutter og ble behandlet med en liten mengde aktivert carbon. Blandingen ble gravitasjonsfiltrert og filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble flash-kromatografert (10% metanol i diklormethan) på silikagel under dannelse av en ravfarget syrup. Syrupen ble trituret med ether under dannelse av 3,4,5,6-tetrahydro-3-methylbenzo[1,2-c:4,3-c']dipyrazol som brune krystaller (74% utbytte). Omkrystallisering fra toluen ga et fast materiale som smelter ved 150 - 156°C.

Eksempel 4

En løsning av 0,3 ml methylhydrazin i 10 ml methanol ble dråpevis tilsatt til en iskald løsning av 1 g 4-[(dimethyl-amino)methylen]-1,4,6,7-tetrahydro-1-methyl-5H-indazol-5-on i 30 ml methanol. Løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 30 minutter, og en liten mengde avfargende carbon ble tilsatt. Blandingen ble filtrert gjennom diatoméjord og filtratet ble konsentrert i vakuum under dannelse av det urene produkt som en tykk ravfarget olje (87% utbytte). Oljen ble oppløst i en 1:1 isopropanol:ethanol-blanding, og ble behandlet med ethanolisk hydrogenklorid. 3,4,5,6-tetrahydro-3,6-dimethylbenzo[1,2-c:4,3-c']dipyrazol-monohydroklorid ble oppsamlet ved filtrering som et brunt fast materiale og ble omkrystallisert fra isopropanol under dannelse av beigefargede krystaller som smelter ved 245 - 249°C under spaltning.

Eksempel 5

1,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimethyl-4H-indazol-4-on ble omsatt med ethyldiazoacetat ifølge prosedyren beskrevet i eksempel III under dannelse av 4,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimethyl-5(1H)-cycloheptapyrazolon. Dette ble omsatt med N,N-dimethylformamid-dimethylacetal ifølge prosedyren beskrevet i første avsnitt i eksempel VI, under dannelse av 4-(dimethylaminomethylen)-4,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimethyl-5(1H)-cycloheptapyrazolon. Dimethylaminomethylenforbindelsen ble deretter omsatt med hydrazin ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 1 under dannelse av 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimethyl-3H-cyclohepta[1,2-c:4,3-c']dipyrazol.

30

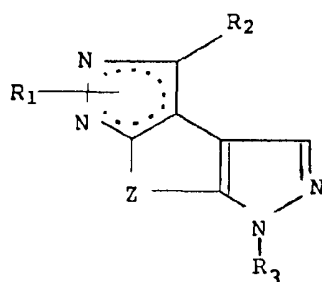
35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel

5

10

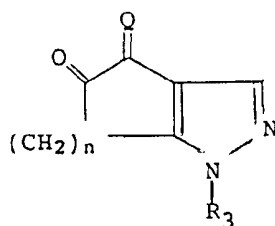


hvor R_1 , R_2 og R_3 hver uavhengig er valgt fra hydrogen eller methyl, forutsatt at minst én av disse må være methyl, og hvor R_1 og R_3 er anordnet på et av nitrogenene i deres respektive ringer hvor det andre nitrogen da er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; de stiplede linjer indikerer nærvær av to konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingene bestemmes av posisjonen av R_1 eller R_3 substituentene; og Z er $-(CH_2)_n-$, hvor n er 2 eller 3,

karakterisert ved at et hydrazin eller methylhydrazin omsettes med en forbindelse av formel

25

30



hvor R_3 er som ovenfor definert; n er 2 eller 3; og Q er $=(H)(COCH_3)$ eller $=CHN(CH_3)_2$, eventuelt etterfulgt av omsetning med methyljodid og natriumhydrid.

35