



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

235 251

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 08 70
(21) PV 5534-70

(32)(31)(33) 07 08 69
(CI-913) Maďarská lidová
republika

(51) Int. Cl.³ C 07 D 231/06

(40) Zveřejněno 31 08 84
(45) Vydáno 01 10 87

(75)

Autor vynálezu

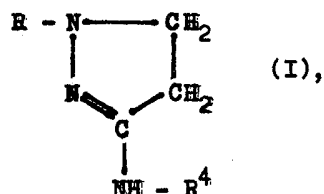
KORBONITS DEZSŐ dr.
MOLNÁR ERZSÉBET dr.
HÉJA GERGELY
BODROGI ISTVÁN

HARSÁNYI KÁLMÁN dr.

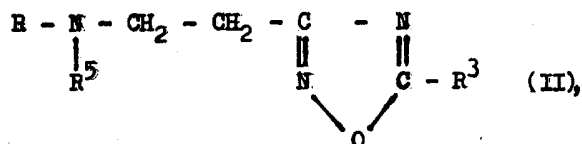
TAKÁCS KÁLMÁN
BODNÁR JÁNOS
ERŐDI JUDIT, BUDAPEŠT, (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů 3-amino- Δ^2 -pyrazolinu

Způsob výroby derivátů 3-amino- Δ^2 -
pyrazolinu obecného vzorce I



ve kterém obecné symboly mají dále uvedený
význam, a jejich soli, vyznačující se tím,
že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém obecné symboly mají dále uvede-
ný význam, nebo její soli nechá reagovat
při teplotě 50 až 110 °C se zásadou, na-
příklad hydroxidem alkalického kovu, a
takto vzniklá sloučenina obecného vzorce
I, kde R^4 znamená vodík, se popřípadě po-
drobí N-acylaci, nebo se sloučenina obec-
ného vzorce I, kde R^4 znamená výše uve-
dělý acylový zbytek, popřípadě desacyluje
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I,
kde R^4 znamená vodík, nebo se takto získa-
ný produkt popřípadě přemění ve svou soli
nebo se sloučenina obecného vzorce I
uvolní ze své soli.

235 251

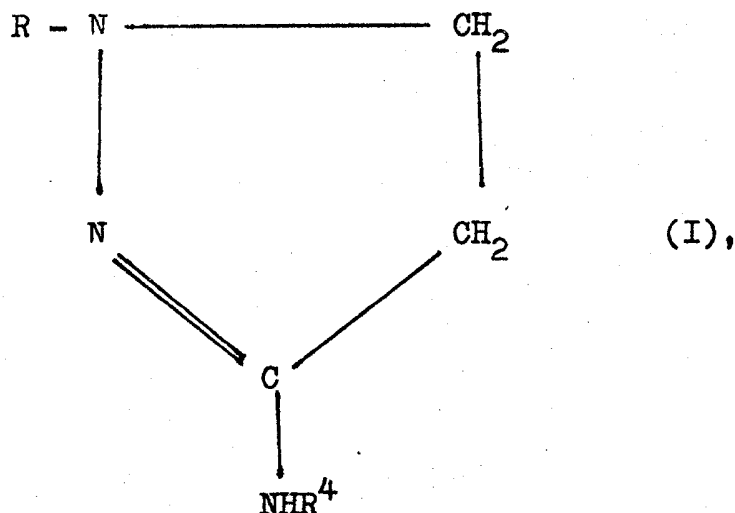
Vynález se týká způsobu výroby derivátů
3-amino Δ^2 -pyrazolinu. Většina sloučenin, vyrobených
způsobem podle vynálezu, je nová.

Je známo, že derivátů 3-amino- Δ^2 -pyrazolinu se s výhodou používá ve fotografickém a farmaceutickém průmyslu. Tyto sloučeniny se až dosud získávaly jedinou metodou s několika obměnami tak, že se β -kyanethyl-hydraziny podrobily intramolekulárnímu uzavření kruhu.

Tento známý způsob je popsán v řadě publikací a patentových spisů, například v patentovém spisu US 2 726 248, britských patentových spisech 776 322 a 679 678, Žurn. obščej. chim. 26, str. 3132 (1956), 29, str. 498 (1959), Ann. Chim. (Řím) 56, str. 332 (1966), C.A. 65, str. 2244b, Chem. Ber. 98, str. 3377 (1965), Chem. Soc. /Londýn/ 1954, str. 408, 1955, str. 3470.

Společným rysem výše uvedených způsobů je, že se vazba $N_1 - N_2$ -pyrazolinového kruhu vytváří před posledním stupněm syntézy. Tento způsob však není zcela jednoznačný. U reakcí, kde se používá arylhydrazinů a akrylnitrilů nebo jejich derivátů, jsou oba atomy dusíku hydrazinové skupiny reakční a proto může docházet ke dvěma současným reakcím. Tím mohou být požadované 1-aryl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinové sloučeniny znečištěny 1-aryl-5-aminopyrazoliny. Poměr množství těchto dvou isomérů může být ovlivněn hodnotou pH (Helv. Chim. Acta 41, str. 306 /1958/; Ber. 98, str. 3357 /1965/). Aby se odstranila možnost dvojí reakce, vytvářela se v některých případech hydrazinová skupina nitrosací a redukcí aryl-(2-kyanethyl)aminu, získaného reakcí aromatického aminu s akrylonitrilem. /Britské patentové spisy 757 840 a 776 322).

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby derivátů
3-amino - Δ^2 -pyrazolinu obecného vzorce I



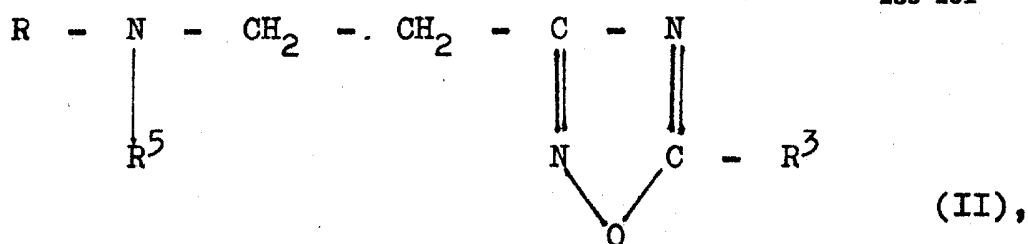
kde

R - znamená alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním atomem halogenu, jednou nebo dvěma fenylovými skupinami popřípadě substituovanými alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, nebo naftylovou skupinou, cykloalkylový zbytek se 3 až 6 atomy uhlíku v kruhu nebo fenylový nebo naftylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, nitro skupinou nebo atomem halogenu, a

R⁴ - znamená atom vodíku, acetylový, piperidinopropionyllový, propionyllový, benzoylový nebo salicylový zbytek,

a jejich soli, kterýžto způsob se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

235 251



kde

R - má výše uvedený význam,

R³ - znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovaných nejméně jedním substientem, jako je atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu, aminoskupina, nitroskupina, hydroxyskupina a fenylová skupina, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituobanou nejméně jedním substituentem, jako je atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu, aminoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 2 atomy uhlíku, a

R⁵ - znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

nebo její sůl nechá reagovat při teplotě 50 až 110 °C se zásadou, například hydroxidem alkalického kovu, a takto získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R⁴ znamená vodík, se popřípadě podrobí N-acylaci, nebo se sloučenina obecného vzorce I, kde R⁴ znamená výše uvedený acylová zbytek, popřípadě desacyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R⁴ znamená vodík, nebo se takto získaný produkt popřípadě přemění ve svou sůl, nebo se sloučenina obecného vzorce I uvolní ze své soli.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat ve třech tautomerních formách. Vynález se týká všech těchto tautomerních forem a jejich přípravy.

Jako příklad alkylového zbytku ve významu symbolu R je možno uvést methylový, ethylový, propylový, isopropylový, isobutylový atd. zbytek. Tento alkylový zbytek může být substituován nejméně jedním atomem halogenu, jako je chlor nebo brom, jednou nebo dvěma fenylovými skupinami popřípadě substituovanými alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, nebo naftylovou skupinou. Obzvláště výhodnými substituovanými alkylovými skupinami ve významu symbolu R jsou difenylalkylové skupiny. Fenylový nebo naftylový zbytek ve významu symbolu R může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, jako je methylová nebo ethylová skupina, alkoxyskupinou s 1 až 2 uhlíky, jako je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, nitroskupinou nebo atomem halogenu. Výraz "cykloalkylový zbytek" ve významu symbolu R znamená zbytky obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, jako je například cyklopentylový nebo cyklohexylový zbytek.

Příkladem fenilového zbytku substituovaného alkylovou skupinou ve významu symbolu R je benzylový nebo β -fenylethylový zbytek.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou deriváty, kde R znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylový zbytek s 5 nebo 6 atomy uhlíku, difenylalkylový zbytek, nitrofenylový, methylfenylový, benzylový, dimethoxyfenetylový nebo fenylový zbytek, a R^4 znamená acetylový, propionylový, benzoylový nebo β -piperidinopropionylový zbytek.

Soli sloučenin obecného vzorce I mohou být adiční soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, dusičnou atd., nebo s organickými kyselinami, například kyselinou octovou, mléčnou, vinnou, maleinovou, furamovou, nikotinovou atd.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou tyto deriváty:

1-(p-nitrofenyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolin,
 1-(p-tolyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolin,
 1-(3,3-difenylpropyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolin,
 1-benzyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin,
 1-cyklohexyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin,
 1-n-butyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin,
 acetylový derivát 1-(3,3-difenylpropyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu,
 β -piperidinopropionylový derivát 1-(3,3-difenylpropyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu,
 derivát 1-(3,3-difenyl)-propyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu,
 odvozený od kyseliny salicykové,
 acetylový derivát 1-benzyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu,
 acetylový derivát 1-cyklohexyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu,
 acetylový derivát 1-n-butyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu,
 a jejich soli.

Při způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl nechá reagovat se zásadou. Výhodně se tato reakce provádí v přítomnosti vody. Podle výhodného způsobu provedení se při této reakci používá vodného nebo vodněalkoholického roztoku alkalického hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného. Obvykle se reakci provádí ve vodném prostředí nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla v heterogenním nebo homogenním systému.

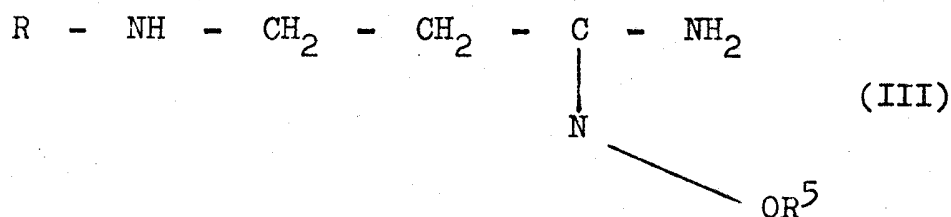
Reakce se může provádět za zvýšené teploty, s výhodou za teploty v rozmezí 50 až 110 °C.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 znamená vodík, se mohou přeměnit v příslušné acylové deriváty. N-acylace se může provádět o sobě známými acylačními postupy, výhodně za použití halogenidů kyselin, zejména chloridů, nebo anhydridů kyselin.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 znamená acylovou skupinu, se mohou proměnit v příslušné sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 znamená vodík. Reakce se může provádět za použití o sobě známého desacylačního postupu. Výhodně se postupuje tak, že se acylový derivát obecného vzorce I nechá reagovat se zásadou.

K tomu účelu se může vhodně použít hydroxidů alkalických kovů, jako je hydroxid sodný. Reakce se může provádět s výhodou v přítomnosti organického rozpouštědla. Vhodnými organickými rozpouštědly jsou alifatické alkoholy, jako je ethanol.

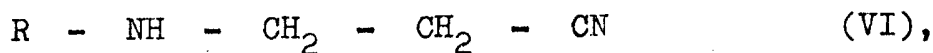
Výchozí oxadiazolová sloučenina obecného vzorce II, kde R znamená fenylový nebo naftylový zbytek se může připravit tak, že se amidoxin obecného vzorce III



kde

R má výše uvedený význam a R^5 znamená vodík, podrobí oxadiazolovému uzavření kruhu. Reakční podmínky jsou popsány v britském patentovém spisu 1 063 323.

Amidoximová výchozí sloučenina obecného vzorce III se může získat v dobrém výtěžku tím, že se nitril obecného vzorce VI



kde R má výše uvedený význam, nechá reagovat s hydroxylaminem. Nitrily obecného vzorce VI se pak mohou získat známými postupy, například tak, že se příslušný amin nechá reagovat s akrylonitrilem nebo -halogennitril s aminem.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 znamená vodík, se mohou podrobit N-acylaci. Reakce se provádí o sobě známými postupy, výhodně za použití halogenidů kyselin. Tak se získají sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 znamená acylový zbytek organické karboxylové kyseliny.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou přeměnit ve své soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Tvorby soli je možno dosáhnout o sobě známými postupy, výhodně tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I v přítomnosti organického činidla s ekvivalentním množstvím příslušné kyseliny.

Způsob podle vynálezu umožňuje získat cenné deriváty 3-amino- Δ^2 -pyrazolinu a může se snadno prodávat v průmyslovém měřítku. Způsob podle vynálezu se zásadně liší od známých postupů, protože vazba N_1-N_2 pyrazolinového kruhu se vytváří během posledního cyklizačního stupně.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky, obsahující jako účinnou složku nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl spolu s vhodnými inertními nebo kapalnými nosiči a/nebo excipienty. Jako nosiče je možno použít například mastku, škrobu, uhličitanu draselného, uhličitanu hořečnatého, síranu hořečnatého, polyethylenglykolů, vody atd. Prostředky mohou mít tuhou formu, například tablety, pilulky, povlečené pilulky, tobolky, nebo kapalnou formu, například suspenze, emulze nebo injekční přípravky. Prostředky se připravují o sobě známými postupy farmaceutického průmyslu.

Farmaceutické prostředky, obsahující účinné látky získané způsobem podle vynálezu, se vyznačují kromě jiných účinků i účinky na centrální nervový systém a antispasmodickými účinky, jak vyplývá z dále uvedené tabulky.

Tabulka

Sloučenina	potenciace anestézie, dosažené i.v. dávkami thiobarbiturátu (myši, p.o.) ⁺	inhibice křečí vyvolaných elektrickým šokem na myších ED 50	inhibice nikotinové toxicity, ED 50	zvýšení prahové hodnoty křečí vyvolaných 200 mg/kg strichninu
A	100 mg/kg, velmi silné výrazné, více než trojnásobné prodloužení oproti kontrole	24,6 mg/kg	31,4 mg/kg	+ 41 %
B	200 mg/kg neúčinná	> 100 mg/kg	>100 mg/kg	- 26 %

- C 200 mg/kg >100 mg/kg >100 mg/kg - 8,4 %
- D toxická látka, kterou nebylo možno vyzkoušet, zvířata hynou nebo trpí třesem nebo chronickými křečemi, použije-li se vyšší dávky než 20 mg/kg
-

A = hydrochlorid 1-(3,3-difenylpropyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu
(z příkladu 2)

B = hydrochlorid 1-cyklohexyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu

C = hydrochlorid 1-benzyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu

D = hydrochlorid 1-(p-tolyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu

+) skupiny po 10 myších

Některé ze sloučenin vzorce I jsou vhodné pro použití jako fotografické vývojky ve fotografickém průmyslu.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady, které však jeho rozsah nijak neomezují.

Příklad 1

Směs 2,0 g (0,01 molu) 3-(2-fenylaminoethyl)-5 methyl-1,2,4-oxadiazolu, 20 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a 20 ml 96 %-ního athanolu se zahřívá na vodní lázni po 3 hodiny. Pak se alkohol oddestiluje za sníženého tlaku a vodný zbytek se ochladí. Tím se získá 1,21 g slabě rezavě zbarveného 1-fenyl-3-amino- Δ^2 -2-pyrazolinu s výtěžkem 75 %. Krystalický produkt taje při 165 až 168 °C. Po překrystalování z ethanolu se teplota tání zvýší na 169 °C. Takto získaný produkt je po všech stránkách shodný se sloučeninou, připravenou známým způsobem, popsáním v časopise J.Chem. Soc. (Londýn) 1954, str. 408, jak bylo zkouškami prokázáno.

Příklad 2

235 251

I g 3-/2-(3,3-difenylpropylacetylamo)-ethyl/-5-methyl-
-1,2,4-oxadiazolu se zahřívá pod zpětným chladičem po 8 hodin
s 10 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a 10 ml 96 %-ního
ethanolu. Pak se alkohol oddestiluje, oddělený olej se
vyextrahuje z kapalné fáze chloroformem, vysuší se a odpaří.
Zbývající olej se zpracuje směsí benzenu a petroletheru.
Teplota tání 1-(3,3-difenypropyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu je
150 °C. Produkt je shodný se sloučeninou připravenou podle
příkladu II.

Výchozí látka se může získat takto:

50 g (0,189 molu) 3-(3,3-difenypropyl)-aminopropionitrilu
se rozpustí ve 100 ml acetanhydridu.

Reakční směs se zahřívá 1 hodinu na vodní lázni, načež se
ochladí a vlije na 500 g ledu. Olejovitý produkt škrabáním
o stěny nádoby vykrystaluje. Krystaly se odsají, promyjí
vodou a vysuší. Získá se tak 53,30 g 3-(3,3-difenypropyl-
acetyl)-aminopropionitrilu o teplotě tání 108 až 109 °C
s výtěžkem 91,7 %. Po překrystalování z 96 %-ního ethanolu
se teplota tání zvýší na 109 až 110 °C.

53,30 g (0,173 molu) takto získaného nitrilu se nechá
reagovat s hydroxylaminem; získá se 60 g olejovitého pro-
duktu, který se přečistí přes hydrochlorid. Tím se získá
41,30 g amidoxinu kyseliny 3-(3,3-difenypropylacetyl)-amino-
propionové o teplotě tání 125 až 130 °C. Po překrystalování
z benzenu se teplota tání zvýší na 130 až 132 °C.

Výtěžek činí 70,5 %.

6,76 g (0,002 molu) takto získaného amidoximu se nechá reagovat s ethyacetátem, jak popsáno v příkladu 6. Tím se získá 5,90 g 3-/2-(3,3-difenylpropylacetylamino)-ethyl/-5-methyl-1,2,4-oxadiazolu o teplotě tání 70 až 75 °C při výtěžku 80 %. Po překrystalování z cyklohexanu se teplota tání zvýší na 85 °C.

10 g amidoximu kyseliny 3-(3,3-difenypropyl)-aminopropionové se rozpustí ve 20 ml acetanhydridu. Reakční směs se ponechá stát 1 hodinu, načež se nalije na 100 g ledu. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí vodou. Získá se tím 12,15 g amidoximu kyseliny O-acetyl-3-(3,3-difenypropylacetylamino)-propionové o teplotě tání 129 až 142 °C. Po překrystalování u ethylacetátu se teplota tání zvýší na 145 °C.

Ke 12 g výše uvedené acylové sloučeniny se přidá 50 ml pyridinu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po 4 hod. Odpařením se získá 11,30 g krystalického 3-/2-(3,3-difenypropylacetylamino)-ethyl/-5-methyl-1,2,4-oxadiazolu o teplotě tání 65 až 70 °C. Po překrystalování z cyklohexanu se teplota tání zvýší na 85 °C.

Příklady 3 až 5

Postupem podle příkladu 1 se získají níže uvedené sloučeniny. Výchozí látky, konečné produkty a teploty tání získaných sloučenin jsou uvedeny v následující tabulce:

Čís. příkl.	Výchozí sloučenina (II)	Výsledný produkt (vzorec I)	Teplota tání °C
3	3-(2-p-methylanilinoethyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol	1-(p-tolyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolin	130 - 132 (z vody)
4	3-(2-anilinoethyl)-5-fenyl-1,2-oxadiazol	1-fenyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin	165-168 (z 96 %-ního ethanolu)
5	3-(2-p-methylanilinoethyl)-5-fenyl-1,2,4-oxadiazol	1-(p-methylfenyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolin	130 - 132 (z vody)

Příklad 6

7,16 g (0,04 molu) amidoximu kyseliny -fenylaminopropionové a 10,6 g (0,12 molu) ethylacetátu se rozpustí ve 140 ml bezvodného ethanolu, načež se takto vzniklý roztok přidá k roztoku ethylátu sodného, připraveného z 0,92 g kovového sodíku a 60 ml bezvodného ethanolu.

Reakční směs se zahřívá k varu po 8 hodin, načež se vyloučí krystaly a roztok se zbarví hnědě. Alkohol se oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 100 ml vody.

Od vody se oddělí olejovitý produkt, který škrabáním na stěnu nádoby vykrystaluje. Krystaly se odsají, promyjí dokonale vodou a vysuší. Získá se tak 7,5 g růžového produktu o teplotě tání 50 až 54 °C. Extrakcí petroletherem se získá 6,2 g slabě rezavě zbarveného 3-(2-fenylaminoethyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazolu o teplotě tání 55 až 57 °C s výtěžkem 76,5 %.

Analýza: vypočteno pro $C_{11}H_{13}N_3O$

vypočteno: C 65,04 H 6,45 N 20, 68 %
nalezeno C 65,26 H 6,48 N 20,67 %

Příklady 7 až 10

Postupem popsaným v příkladu 6 se připraví níže uvedené sloučeniny. Výchozí látky, vzniklé produkty a teploty tání těchto sloučenin jsou uvedeny v následující tabulce.

Čís. příkl.	amidoxim	ester	vzniklý produkt vzorce II	teplota tání °C
7	amidoxim kyseliny-3-p-nitroanilino-propionové	ethyl-acetát	3-(2-p-nitro-anilinoethyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol	138 - 140 (z bezvodého ethanolu)
8	amidoxim kyseliny 3-(p-toluidino)-propionové	ethyl-acetát	3-(2,p-methyl-anilinoethyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol	62 (z petrol-etheru)
9	amidoxim kyseliny 3-anilinopropionové	benzoan ethyl-náty	3-(2-anilinoethyl)-5-fenyl-1,2,4-oxadiazol	83 - 85 (ze směsi ethylacetátu a petroletheru)
10	amidoxim kyseliny 3-(p-methyl-anilino)-propionové	benzoan ethyl-náty	3-(2-p-methylanilinoethyl)-5-fenyl-1,2,4-oxadiazol	72 (z cyklohexanu)

Příklad 11

235 251

Směs 1,99 g (0,0062 molu) 1-(3,3-difenyl-propyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolin-acetylového derivátu, 20 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a 20 ml 96 %-ního ethanolu se zahřívá k varu po 3 hodiny. Čirý žlutý roztok se ochladí, načež se vyloučené jehličkové krystaly odsají, promyjí vodou do neutrální reakce a vysuší pod infračervenou lampou. Získá se tak 1,61 g 1-(3,3-difenylpropyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu o teplotě tání 159 až 161 °C s výtěžkem 92 %. Po překrystalování se teplota tání zvýší na 163 až 165 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{21}N_3$

vypočteno	C 77,37	H 7,50	N 15,13 %
nalezeno	C 77,17	H 7,42	N 15,34 %

Vzniklá zásada se přemění v dihydrochlorid pomocí ethanolu obsahujícího kyselinu chlorovodíkovou. Teplota tání je 160 °C, který se nemění překrystalováním z ethanolu obsahujícího kyselinu chlorovodíkovou.

Analýza: pro $C_{18}H_{23}N_3Cl_2$:

vypočteno	Cl 20,10	C 61,40	H 6,58	N 11,92 %
nalezeno	Cl 20,33	C 61,54	H 6,50	N 11,86 %

Příklad 12 až 16

Postupem popsáním v příkladu 11, se získají níže uvedene sloučeniny:

čís. příkl.	acylový derivát vzorce I	aminoderivát vzorce I	teplota tání °C
12	-piperidinopropionylový derivát 1-(3,3-difenyl- propyl)-3-amino- Δ^2 - pyrazolinu	1-(3,3-difenyl-propyl)- -3-amino- Δ^2 -pyrazolin	163-165 (z 96 %-ního ethanolu)
13	acetylový derivát 1-benzyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu	1-benzyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin	73 - 80 (z cyklohexanu); hydrochlorid 238 (z bezvo- dého ethanolu)
14	acetylový derivát 1-cyklohexyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu	1-cyklohexyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin	86 - 88 (z cyklohexanu); hydrochlorid 233 (z bezvodého ethanolu)
15	acetylový derivát 1-n-butyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu	1-butyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin	65 - 70 (z petrol- etheru); (z bezvodého ethanolu)

Příklad 16

Ke 211,3 g (1,0 molu) 3,3-difenylpropylaminu se za mí-
chání a chlazení vodou přidá během asi 1 hodiny 53,1 g
(1,0 molu) akrylonitrilu a roztok se zahřívá na vodní lázni
asi 8 hodin. Získaný viskozni roztok (264 g) se ochladí.
Škrabáním o stěny nádoby se získá v dobrém výtěžku

-(3,3-difenylpropylamino)-propionitril o teplotě tání
54 °C a teplotě varu 195 až 197 °C 13,3 Pa. Surový nitril
se může použít pro další zpracování bez přečištění.

Analýza: pro $C_{18}H_{20}N_2$:

vypočteno	C 82,10	H 7,67	N 10,64 %
nalezeno	C 81,96	H 7,44	N 10,56 %

Příklad 17 a 18

Postupem popsaným v příkladu 6 se z amidoximu kyseliny 3-(p-chloranilino)-propionové a ethylacetátu získá 3-/2-(p-chloranilino)-ethyl/-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, a z amidoximu kyseliny 3-(p-chloranilino)-propionové aethylbenzoátu se získá 3-/2-(p-chloranilino)-ethyl/-5-fenyl-1,2,4-oxadiazol.

Příklad 19

K roztoku 0,46 g sodíku v 15 ml bezvodého ethanolu se přidá roztok 4,6 g (0,02 molu) amidoximu kyseliny 3-(β -naftylamino)-propionové a 5,03 g (0,06 molu) ethylacetátu ve 40 ml bezvodého ethanolu. Směs se zahřívá k varu po 8 hodin, načež se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 50 ml vody a krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a vysuší. Získá se 3,25 g (0,0128 molu) barevných krystalů o teplotě tání 108 až 112 °C. Výtěžek činí 64 %. Po překrystalování z 96 %-ního ethanolu má produkt, t.j. 3-/2-(β -naftylamino)-ethyl/-5-methyl-1,2,4-oxadiazol teplotu tání 110 až 112 °C.

Příklad 20

2,54 g (0,01 molu) 3-/2-(β -naftylamino)-ethyl/-5-methyl-1,2,4-oxadiazolu se zahřívá k varu po 6 hodin se 20 ml 20 %-ního vodného roztoku hydroxidu sodného. Ztuhlý produkt se rozetře na kusy, odsaje, promyje vodou až do neutrální reakce a vysuší. Tím se získá 1,8 g (0,0085 molu) barevných krystalů 1-(β -naftyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolinu. Výtěžek činí 85 %.

Teplota tání je 185 až 190 °C.

Po překrystalování z 96 %-ního ethanolu taje produkt při teplotě 173 °C.

Příklad 21

Postupem popsaným v příkladu 1 se z 3-/p-chlor-(anilino)-sthylyl-/5-methyl-1,2,4-oxadiazolu získá 1-(p-chlorfenyl)-3-amino- Δ^2 -pyrazolin o teplotě tání 144 až 146 °C. Výtěžek činí 73 %.

Příklad 22 až 24

Obdobným postupem se připraví acetylderiváty dále uvedených 3-aminopyrazolinů:

Příkl. číslo	Sloučenina	Teplota tání °C	Výtěžek %
22	1-benzyl-3-amino- Δ^2 -pyrazolin	145	76
23	1-cyklohexyl-3-amino- Δ^2 - pyrazolin	130-132	81
24	1-n-butyl-3-amino- Δ^2 - pyrazolin	63 - 65	78

R má výše uvedený význam,

235 251

R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alespoň jedním substituentem, jako je atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu, aminoskupina, nitroskupina, hydroxyskupina a fenylová skupina, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním substituentem, jako je atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu, aminoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkosxyskupina s 1 až 2 atomy uhlíku, a

R^5 - znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu s 1 až 7 uhlíku,

nebo její sůl nechá reagovat při teplotě 50 až 110 °C se zásadou, například hydroxidem alkalického kovu, a takto vzniklá sločenina obecného vzorce I, kde R^4 znamená vodík, se popřípadě podrobí N-acylaci, nebo se sloučenina obecného vzorce I, kde R^4 znamená výše uvedený acylový zbytek, popřípadě desacyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 znamená vodík, nebo se takto získaný produkt popřípadě přemění ve svou sůl nebo se sloučenina obecného vzorce I uvolní ze své soli.

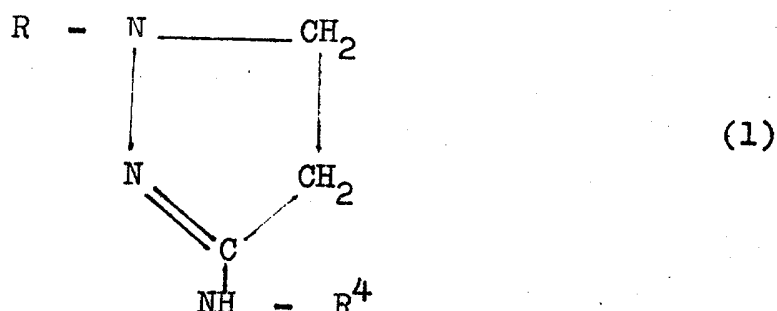
2. Způsob podle bodu I k výrobě derivátů 3-amino- Δ^2 -pyrazolinu obecného vzorce I, kde R znamená alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, popřípadě substituovanými alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo naftylovou skupinou, nebo fenylový nebo naftylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, alkosxyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, nitroskupinou nebo atomem halogenu, a R^4 znamená vodík, jakož i jejich soli, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R a R^3 mají

význam uvedený v bodu 1 a R^5 znamená vodík, nechá se reagovat při teplotě 50 až 110 °C se zásadou, načež se takto vzniklá sloučenina obecného vzorce I popřípadě přemění ve svou sůl, nebo se sloučenina obecného vzorce I uvolní ze své soli.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti vody.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R, R^3 , a R^5 mají význam uvedený v bodu 1 nebo 2, nechá reagovat při teplotě 50 až 110 °C s vodným nebo vodně-alkoholickým roztokem hydroxidu alkalického kovu.

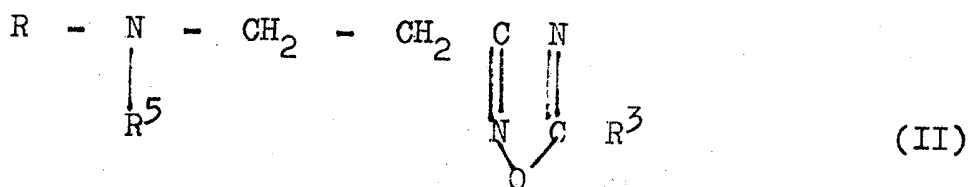
1. Způsob výroby derivátů 3-amino-²-pyrazolinu
obecného vzorce I



ve kterém

R-znamená alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním atomem halogenu, jednou nebo dvěma fenylovými skupinami, popřípadě substituovanými alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, nebo naftylovou skupinou, cykloalkylový zbytek se 3 nebo 6 atomy uhlíku v kruhu nebo fenylový nebo naftylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, nitroskupinou nebo atomem halogenu, a

R⁴- znamená atom vodíku, acetylový, piperidinopropionyllový, propionyllový, benzoylový nebo salicylový zbytek, a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém