

200304



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

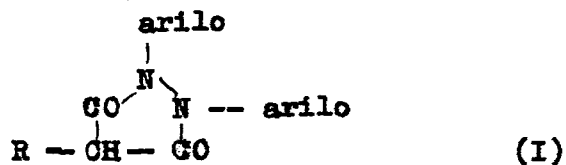
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA 3,5-DIOXO-PIRAZOLIDINA", a favor de la firma suiza, J.R. GEIGY.- A.G., de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto del presente invento son nuevos derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina, así como sus sales y procedimiento para su preparación. Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general:

5.



o a sus formas tautómeras, en la cual significan

R un radical hidrocarburo, interrumpido por heteroátomos o grupos de heteroátomos, y

10.

arilo un radical fenilo no substituído, o substituído.

Como substituyentes de los radicales fenilo entran en consideración, por ejemplo, átomos halógenos, grupos alquilo, -oxi, -alcoxi, -aciloxi, -nitro, -amino, -alquilamino, -acilamino, -carbaleoxi, -oxialquilo, -carbaleoxialquilo. Como

15.

200304



heteroátomos o grupos de heteroátomos en el radical R se enumeran los siguientes:

O, CO-O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, N-alquilo,, CO-NH, CO-N(alquilo), SO<sub>2</sub>-NH, SO<sub>2</sub>-N(alquilo), O-CO, HN-CO, (alquilo)N-CO, a cuyo

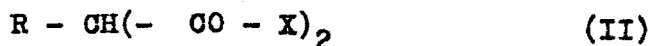
5. efecto pueden estar dichos átomos o grupos atómicos en cualquier posición, por ejemplo, en posición alfa, -beta, -gamma, o -delta. La longitud de cadena del radical R, con inclusión de los heteroátomos, no ha de rebasar, aproximadamente, 10 eslabones de cadena. R puede significar, por ejemplo, los
10. siguientes radicales: radicales metoxi, -etoxi, -propoxi, -isopropoxi, -butoxi, -isobutoxi, -aliloxi, -ciclohexiloxi, -fenoxi, o -benciloxi-metil, -etil-, -propil-, -isopropil-, -butilo, y radicales análogos con S, SO, o SO<sub>2</sub>, en lugar de O; radicales dimetilo y -dietilamino-metilo; radicales metil
15. amino, -etilamino, -propilamino, -alilamino, -N-metil-anilino, -bencilamino, -dimetilamino, -dietilamino, -piperidino, -etil-, -propil-, -isopropil-, o -butilo; radicales acetamino, -N-acetil-metilamino, -N-benzoil-metilamino, -N-metan-sulfonil-etilamino, -N-etansulfonil-metilamino, -benzolsulfonil-amino, -etil-,
20. -propil-, o -butilo; radicales acetoxi, -propioniloxi, -benzoiloxi, -carbetoxi, -carbopropoxi, -carbofenoxi, -metil-, o -etilo; radicales N-etil-carbamil, -N-propil-carbamil-, -N,N-dimetil-carbamil, -N,N-dietil-carbamil, -metil-, -etil-, -propil-, o -butilo, y similares.
25. De principio son preparadas las 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas definidas de la fórmula I por condensación con apropiados derivados del ácido malónico con 1,2-diaril-hidracinas (hidrazobenzoles).
- Así es que se puede llevar a reacción, un derivado ap
30. to para la reacción, de un ácido malónico monosustituido de

- 3 -

200304



la fórmula



en la cual significa

- 5. X el radical dissociable del derivado de ácido, como halógeno (haluro de ácido), un grupo alcoxi (éster de ácido), etc.,

con una 1,2-diarilhidracina de la fórmula



- 10. convenientemente en presencia de un medio de condensación, o respectivamente, un agente fijador de ácido, como se dilucida más detenidamente a continuación.

Una forma preferida de ejecución consiste en el detalle de calentar un éster dialquílico, ante todo el éster dietílico, de un ácido malónico monosustituído, con una diarilhidracina en presencia de un alcoholato metálico, como por ejemplo, etilato sódico, o butilato terc.-potásico. En esta operación tiene lugar el cierre de anillo bajo disociación de dos moles del alcohol que conviene separar por destilación a temperaturas de entre aproximadamente 100 y 200°.

- 20. Como medios de condensación entran en consideración al efecto, en general, tales medios que resultan apropiados para la sustitución de un átomo móvil de hidrógeno por un átomo metálico, como metales alcalinos y compuestos alcalinos activos.

- 25. A continuación se citan unas cuantas otras formas de ejecución del mismo procedimiento.

Estas formas de ejecución consisten en el detalle de que se utiliza, en lugar de un di-éster del ácido malónico II, otros derivados del mismo, aptos para la reacción, como por ejemplo, un dihalogenuro.

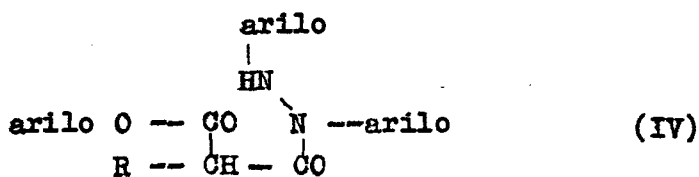
- 30.

200304



La condensación de la diarilhidracina III con un halogenuro del ácido malónico II, por ejemplo, el dicloruro, tiene lugar en un disolvente indiferente con respecto al halogenuro de ácido, como éter o benzol, y para contener en lo posible la transposición de la diarilhidracina por el haluro de hidrógeno que se va originando, convenientemente, en presencia de un agente fijador de ácidos, de preferencia en presencia de una base orgánica, terciaria, como piridina, o dimetilanilina. La transposición tiene lugar, en este caso ya a bajas temperaturas, convenientemente en la vecindad de 0°.

Particularmente con empleo de derivados asimétricos, aptos para reaccionar, del ácido malónico II, se logra llevar a cabo la condensación de modo escalonado. Así se puede transponer, por ejemplo, el éstercloruro Cl-CO-CH(R)-COO-alquilo con la diarilhidracina III, primero, en el derivado acílico IV, haciendo reaccionar los componentes en la proporción de los pesos moleculares, en éter o benzol, en presencia de piridina, cerrando, seguidamente, el anillo por calentamiento con etilato sódico.



En vez de la diarilhidracina (III), se puede transponer, asimismo, un derivado N-acílico de la misma, por ejemplo N-acetil-hidrazobenzol con el derivado apto para la reacción del ácido malónico II, particularmente con un éster dialquílico del mismo. Al calentar con los citados medios de condensación es cerrado, bajo escisión del radical acilo, el anillo



para el derivado de la pirazolidina I.

Los ácidos malónicos monosustituidos, o respectivamente, sus derivados aptos para la reacción, de la fórmula II, son conocidos en gran parte. Pueden ser preparados por introducción del radical R en el ácido malónico, o respectivamente, sus ésteres, de modo análogo como se describe a continuación para la introducción de este radical en la posición-4 de una 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidina.

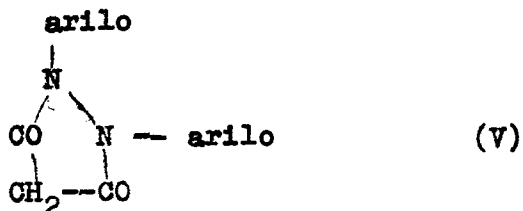
5.

10.

Una segunda variante para la obtención de los derivados de pirazolidina de la fórmula I, que puede ser, eventualmente, favorable, porque no parte del derivado del ácido malónico sustituido (II), sino del derivado del propio ácido malónico, por ejemplo, del éster dietílico de ácido malónico, consiste en el detalle de introducir el radical R en posición-4 de una 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidina de la fórmula V, tal como se describe más detenidamente, a continuación.

15.

20.



25.

Para la introducción del radical R se puede tratar el derivado de pirazolidina V, o una sal del mismo, convenientemente en presencia de un agente fijador de ácidos, con un compuesto de la fórmula R - X, en la cual X significa un radical dissociable, como Cl, Br, J, SO<sub>4</sub>R, o SO<sub>3</sub>arilo.

30.

La temperatura necesaria para la transposición depende de la aptitud reaccional del compuesto R - X; es sabido que, por ejemplo, los compuestos de yodo, reaccionan con más facilidad que los compuestos de bromo. El momento de presentarse

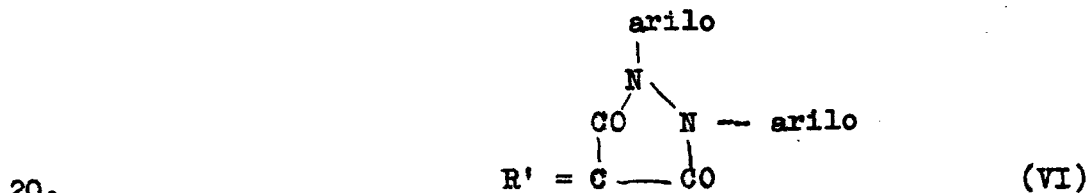
200304



se la transposición y su curso pueden seguirse fácilmente en la formación de los iones X. En general resultan apropiadas temperaturas entre 0 y 100°.

5. Para la introducción del radical R se pueden asimismo, hidrogenar la dicetopirazolidina V en presencia de un carbonil compuesto de la fórmula R' = O. Al efecto significa R' un radical hidrocarburo (radical alquilideno), interrumpido por heteroátomos o grupos heteroatómicos, cuyas dos valencias en-  
10. garzadas con el oxígeno se encuentran en el mismo átomo C. A consecuencia de su sencillez y de los buenos rendimientos, resulta este procedimiento técnicamente, particularmente ven-  
tajoso.

15. Una variante de este procedimiento consiste en el de-  
talle de hidrogenar el producto de condensación V, obtenible por ejemplo, a base de la dioxopirazolidina V y del carbonil-  
compuesto R' = O.



25. La hidrogenación se efectúa en ambos casos, preferen-  
temente, con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hi-  
drogenación, como níquel, platino, o paladio, finamente dis-  
persados. Otros procedimientos de reducción, como el empleo  
de amalgama sódica y agua, en comparación, no ofrecen venta-  
jas algunas.

30. Con este procedimiento se ha de tener en considera-  
ción que, si el radical R' contiene un enlace doble alifáti-  
co, se logra sólo difícilmente y las más veces con rendimien-  
to insatisfactorio, evitar la hidrogenación de dicho enlace

7-

200304



doble. En cambio se puede obtener fácilmente el correspondiente derivado saturado. Por lo tanto, se presta el procedimiento, ante todo, para la preparación de tales derivados de la pirazolidina de la fórmula I, en los cuales el radical R no debe presentar enlaces dobles alifáticos.

5.

En el caso de que el heteroátomo, o el grupo heteroatómico deben estar en posición-alfa de la cadena lateral R, pueden utilizarse para el procedimiento, indicado en último lugar, como carbonilcompuestos en ciertos casos, correspondientes formilcompuestos aptos para reaccionar (ésteres de ácido fórmico), o respectivamente, derivados de ácido glioxílico, por ejemplo, el éster de ácido glioxílico.

10.

Las dioxopirazolidinas de la fórmula V pueden prepararse con arreglo a los métodos, conocidos para la preparación de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina; lo más apropiado es la condensación de éster malónico con la correspondiente diarilhidracina de la fórmula III en presencia de un alcoholato metálico, por ejemplo, etilato sódico.

15.

Los derivados de pirazolidina substituidos de la fórmula VI son obtenidos a base de los cuerpos básicos V, no substituidos, según procedimientos de analogía, de suyo conocidos (Bl.Chem.Soc.Japan, 1931, 6, 1-9; 1932, 7, 45-50).

20.

Una tercera variante, finalmente, consiste en el detalle de introducir el radical R escalonadamente. Al efecto se parte de un derivado del ácido malónico no substituido, de preferencia, del éster de ácido malónico, o de una 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidina de la fórmula V, introduciéndolo en éstos, por ejemplo, un radical oxialquilo, o -oxialquilideno, o respectivamente, un éster apto para reaccionar de un tal radical, por ejemplo, un grupo halógenoalquilo, o -halógenoal-

25.

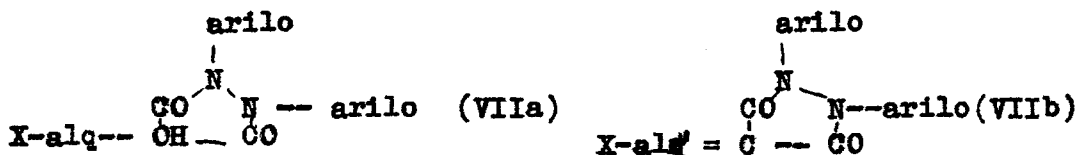
30.

200304



quilideno. Para esta finalidad puede servirse de los procedi-  
mientos anteriormente descritos, con la diferencia de que  
se parte de compuestos en los cuales R y R' significan un  
radical alquilo, o respectivamente, -quilideno, que lleva  
un grupo oxi, o -oxi esterificado, por ejemplo, un átomo

- 5. un grupo oxi, o -oxi esterificado, por ejemplo, un átomo halógeno, o bien un grupo carboxilo, o ciano. Un grupo oxi-  
etilo puede introducirse, asimismo, por transposición con  
óxido de etileno. Eventualmente, es cerrado seguidamente el  
anillo de dioxopirazolidina por condensación del derivado
- 10. del ácido malónico substituido con una 1,2-diarilhidracina.  
En los productos intermedios, así obtenibles, de la fórmula  
VII



en las cuales significan

alq o respectivamente alq' un grupo alquilo, o respecti-

vamente, -alquilideno substituido,

y OH, un grupo-OH esterificado, por

ejemplo, también halógeno, un grupo

carboxilo, o -ciano,

son constituidos, seguidamente, los radicales R, según pro-  
cedimientos, de suyo conocidos. Por transposición con alquil-

haluros, o respectivamente, alcoholatos, se obtiene éter. De

modo análogo pueden constituirse tioésteres que son transponi-

bles por oxidación en sulfóxidos y sulfonas. El puente sulfó-

nico puede obtenerse, asimismo, a base de un derivado de ha-

lógenoalquilo por transposición con un sulfinato. Por trans-

posición con acilhalogenuros, o anhídridos acílicos, o res-

pectivamente, con sales sebácicos, se obtienen ésteres. Por

20.

25.

30.



- 9 - 200304

Por transposición de los productos intermediarios de la fórmula VII, en los cuales X significa halógeno, con aminas primarias o secundarias, se originan productos finales, en los cuales R contiene un grupo amino substituído. Si el grupo amino lleva aún uno o dos átomos de hidrógeno, entonces puede ser acilado con derivados de ácido carboxílico o sulfónico aptos para la reacción.

5.

En los productos intermedios de la fórmula VII puede significar X también un grupo carboxilo, o nitrilo. Estos pueden ser convertidos, del modo usual, en grupos de ésteres, por ejemplo, grupos carbalcoxi y ulteriormente en grupos de amida de ácido, por ejemplo, en grupos N-alquilcarbamilo.

10.

Enlaces dobles en la cadena lateral R, que eventualmente aún existen, por ejemplo, en alquilidencompuestos, pueden transformarse por hidrogenación posteriormente en los productos finales saturados.

15.

Una variante particular para la preparación de productos finales, en los cuales el heteroátomo & el grupo heteroatómico están en posición-alfa de la cadena lateral R, o respectivamente, de productos intermedios correspondientes, consiste en la transposición de 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas de la fórmula V con formaldehído en los correspondientes metilolcompuestos, o respectivamente, con formaldehído y con hidrácido halógeno, en los halógenometilcompuestos respectivos, los cuales son luego transpuestos en los productos finales del modo antes descrito. Por transposición con formaldehído en presencia de aminas secundarias alifáticas, o cicloalifáticos, se originan productos finales básicos, asimismo directamente.

20.

25.

30.

Las 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas, obtenibles

200304



según el invento, de la fórmula I, están destinadas para su empleo como agentes terapéuticos. Particularmente, presentan los compuestos, en los cuales la cadena lateral R está interrumpida por un átomo de oxígeno, o azufre, propiedades analgésicas y antipiréticas favorables, en parte, asimismo, anti flogísticas.

5.

Los compuestos con cadenas laterales neutralmente substituídas están en condiciones de formar sales con compuestos básicos. Las sales de los metales alcalinos y las con bases orgánicas como dietilamina, etilendiamina, o trietanolamina se distinguen por elevada hidrosolubilidad. Soluciones salinas acuosas de esta índole pueden surtir efecto como agentes intermediarios para disolución para algunos medicamentos, difícilmente solubles en el agua, como por ejemplo, la 1-fenil-2,3-dimetil-4-dimetilamino-pirazolona.

10.

15.

Las combinaciones con cadenas laterales, básicamente substituídas, forman con ácidos, por ejemplo, con ácido clorhídrico, sales hidrosolubles.

Para la preparación de las sales solubles, es tratada la pirazolidina libre de la fórmula I con cadena lateral, neutralmente substituída, con la cantidad equimolecular de una base que contiene el deseado catión, por ejemplo, lejía de sosa acuosa, etilendiamina, lejía de potasa, o solución de carbonato sódico, o con lejía de sosa alcohólica, lo más convenientemente bajo agitación o sacudida. Si se utiliza una lejía acuosa, entonces se puede emplear, asimismo, un exceso de la pirazolidina que puede separarse, cuando la solución ha quedado neutral a la fenolftaleína, mediante filtración.

20.

25.

La sal sódica puede ser obtenida, en caso deseado, por evaporación de la solución filtrada, o también por adi-

30.

- // - 200304



ción de un disolvente, en el cual la sal no resulta soluble, por ejemplo, por adición de éter a la solución alcohólica de la sal sódica.

5. Sin embargo, resulta posible, asimismo, con composiciones de partida alcalinas de condensación, por ejemplo, con empleo de etilato sódico como medio de condensación, obtener las sales respectivas directamente.

10. Las sales alcalinas son obtenidas como polvos incoloros que, las más veces, resultan fácilmente solubles en agua y alcohol, y cuyas soluciones no enrojecen la fenolftaléina.

15. Las sales difícilmente solubles pueden ser obtenidas también mediante transposición de una sal alcalina o amónica de la pirazolidina de la fórmula I con cadena lateral, neutralmente substituída, con una sal alcalinotérrea, o respectivamente, sal de metal pesado, solubles, por ejemplo, cloruro cálcico o nitrato de plata. Las sales que se van formando en esta operación de las pirazolidinas I, son obtenidas o, si fué operado en solución suficientemente concentrada, directamente como precipitaciones; o, pueden ser llevados, de lo contrario, por conveniente concentración de la solución, o mediante enfriamiento a separación.

20. En los ejemplos siguientes se describen más detalladamente, unas cuantas formas de ejecución de los procedimientos según el invento. Partes son partes en peso; partes en volumen y peso están en la misma proporción unas a otras, como litro y quilogramo. Indicaciones de temperaturas se refieren a la escala Celsius.

EJEMPLO 1.

30. 12 partes de sodio son disueltas en 200 partes de alcohol etílico absoluto. A esta solución de etilato se adi

200304



cionan 108 partes de éster beta-metilmercaptostil-malónico y, seguidamente, 81 partes de hidrazobenzol. Se separa bajo agitación el alcohol por destilación, manteniendo, finalmente, 6 horas a 165-175°.

5. A la masa reaccional enfriada se agregan 500 partes de agua y 100 partes de tetracloruro de carbono, agitando hasta que haya tenido lugar la solución. El tetracloruro de carbono es separado y la solución acuosa alcalina es sacudida aún dos veces con tetracloruro de carbono. Para la aclaración, la solución acuosa es filtrada sobre carbón activo y se acidifica el filtrado. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-metil-mecapto-etil)-pirazolidina que va precipitándose, presenta después de recristalización de alcohol el punto de fusión 120-121°.

EJEMPLO 2.

15. 126 partes de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina son disueltas en 525 partes en volumen de lejía de sosa 2n. Seguidamente se adiciona una solución de 94 partes de hidrocloreto de beta-cloretil-dietilamina en 150 partes de agua, calentando bajo agitación a 85-90°. Después de un lapso breve empieza la segregación de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4(beta-dietilamino-etil)-pirazolidina. Después de un calentamiento de una hora se deja enfriar, y aspira. La precipitación es disuelta en lejía de sosa 2n, separada por filtración de algo no disuelto, poniéndose el filtrado ligeramente ácido al tornasol. El precipitado es separado por aspiración y disuelto en ácido clorhídrico 2n. La solución es filtrada y neutralizada con amoníaco. El precipitado es separado por aspiración y recristalizado en alcohol. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-dietilamino-etil)pirazolidina funde a 228-230° bajo descomposición.

EJEMPLO 3.

30. A una solución a base de etilato, preparada a base

- 13 -

200304



de 12 partes de sodio y 200 partes de etanol absoluto, se adi  
cionan 100 partes de éster beta-metoxi-etil-malónico y 81 par  
tes de hidrazobenzol. Bajo agitación se separa el alcohol por  
destilación, calentando 6 horas a 165-175°. La mezcla reaccio  
5. nal enfriada es disuelta en agua y la acuosa solución turbia  
es sacudida con tetracloruro de carbono. La solución acuosa,  
separada, es aclarada con carbón activo. Por acidificación se  
obtiene la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-metoxietil)-pirazolid  
10. dina, que después de la recristalización de alcohol funde a  
117-118°.

EJEMPLO 4.

25 partes (0,1 mol) de 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazoli  
dina son calentadas con 15 partes (0,17 mol) de etoxiacetalde  
15. hido en 50 partes de alcohol bajo 20 atmósferas de presión de  
hidrógeno en presencia de níquel Raney, a 100°, hasta que la  
presión de hidrógeno ya no disminuye. Después del enfriamien  
to es separado del catalizador y separado por destilación  
el disolvente (juntamente con el alcohol etoxi-etílico) que  
se ha venido formando simultáneamente), quedando remanente  
20. 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-etoxietil-pirazolidina. Después de  
la recristalización (ciclohexano) funde la substancia a 78-  
79°.

EJEMPLO 5.

30 partes de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-beta-oxil-etil-  
25. -zolidina (preparada a base de la sal-Na de la 1,2-difenil-3,5  
-dioxo-pirazolidina, por transposición con glicol-clorhidrina)  
son mezcladas con 20 partes de anhídrido acético. Bajo calenta  
miento se presenta reacción, que es terminada por breve ebulli  
ción. Durante el enfriamiento y dilución con agua se va segre  
30. gando la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-beta-acetoxi-etil-pirazolidi

200304



na.

Según procedimientos análogos o similares a los que están descritos arriba, pueden prepararse, por ejemplo, así mismo, los siguientes compuestos:

5. 1,2-di-(p-anisil)-3,5-dioxo-3-(beta-metoxietil)-pirazolidina,  
1,2-di-(p-etoxi-fenil)-3,5-dioxo-4-(beta-metoxi-etil)-pirazolidina,  
1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-dimetilamino-etil)-pirazolidina,  
1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(gama-dietilamino-propil)-pirazolidina
10. 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-piperidino-etil)-pirazolidina,  
1,2-difenil-3,5-dioxo-4-(beta-etilmercapto-etil)-pirazolidina.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras formas de ejecución que las indicadas en la presente descripción a título de ejemplo, pudiendo emplear los elementos y aparatos más adecuados a cada caso, con los tiempos, temperaturas y proporciones más convenientes, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

15.

#### N O T A

20. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 61.939, depositada el día 6 de noviembre de 1950, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

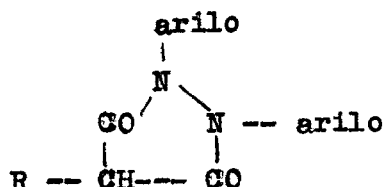
25. 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 3,5-dioxo-pirazolidinas, substituidas en posición-4, y de sus sales, caracterizado porque se transpone un derivado fun

-15-



cional, apto para reaccionar, de un ácido malónico R-CH(COOH)<sub>2</sub> monosustituido, como un diéster, un dihalogenuro, o un halogenuro de éster, con una 1,2-diaril-hidracina, convenientemente en presencia de un medio de condensación, o respectivamente, un agente fijador de ácidos, en compuestos de la fórmula

5.



10.

en la cual significan

R un radical hidrocarburo, interrumpido por heteroátomos o grupos de heteroátomos, y

arilo un radical fenilo, no sustituido, o sustituido, transponiendo estos productos, en caso deseado, en sus sales.

15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza, en lugar de una 1,2-diaril-hidracina, un N-acil-derivado de la misma para la condensación.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea, en vez de un derivado funcional,

20.

apto para la reacción, de un ácido malónico monosustituido un derivado de esta índole del ácido malónico no sustituido, substituyendo en la posición-4 la 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidina, así obtenida, o una sal de la misma por tratamiento con una combinación de la fórmula R - X, en la cual X significa cloro, bromo, yodo, SO<sub>4</sub>R, o SO<sub>3</sub>arilo, estando definidos R y arilo como en la reivindicación 1ª.

25.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se condensa una 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidina con un carbonilcompuesto de la fórmula R' = O, en la cual significa R' un radical hidrocarburo interrumpido por

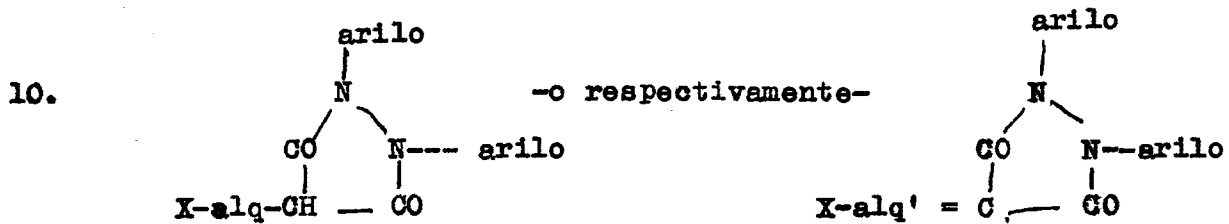
30.

200304



heteroátomos o grupos de heteroátomos, cuyas dos valencias unidas con el átomo de oxígeno están situadas en el mismo átomo-C (radical alquilideno), tratándola simultánea o posteriormente con agentes de hidrogenación.

- 5. 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 4, bajo introducción escalonada del radical R, caracterizado por que se prepara, en vez de los productos finales, de modo análogo, productos intermedios de la fórmula



en la cual significan

alk -o respectivamente- alk' un grupo alquilo, o respectivamente alquilideno substituido, y un grupo-OH, un átomo halógeno, apto para reaccionar, o un grupo carboxilo, o ciano,

- 15. X
- 20. transponiendo estos productos intermedios de modo, de suyo conocido, en los productos finales.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, en el que, en una forma particular de ejecución, se caracteriza por que se transpone 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas, en posición-4 no substituidas, por tratamiento con formaldehído, o formaldehído y haluro de hidrógeno en 4-metilol-, o respectivamente, 4-clorometil-compuestos, transponiendo éstos de modo, de suyo conocido, en los productos finales.

- 25.
- 30. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque se transpone 1,2-diaril-3,5-dioxo-pirazolidinas, en posición-4 no substituidas, por tratamiento con for-

200304



maldehido en presencia de aminas secundarias, alifáticas o cicloalifáticas en productos finales con cadena lateral, básicamente substituída.

5. 8ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de diecisiete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de noviembre de 1952.-

10.

J. R. GEIGY.- A.G.

P.a.

BERN MIRALLES