

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 604-Sp.

30 AGO.



418340

Int. Cl.²: C07D // A61K

Memoria Descriptiva

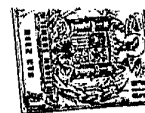
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHIIDROPIRIDONAS.-

Solicitante. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

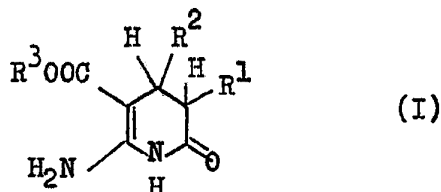
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento, químicamente peculiar, para la obtención de nuevas 3,4-dihidropiridonas, así como a su empleo como medicamento, especialmente como antihipertensivo y agente coronario.

5.



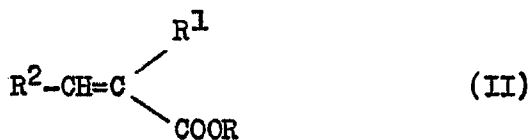
Ya es conocido que la reacción de bencilidenmalonato de dietilo con ésteres de ácido β -aminocrotónico suministra un derivado de 3,4-dihidropiridona (Knoevenagel, Ber. 31 761 (1968)).

5. Se ha descubierto ahora que se obtienen las nuevas 3,4-dihidropiridonas de fórmula



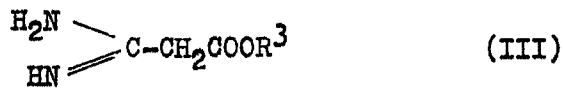
10. en la que R^1 significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada, o un grupo carbalcoxi, cuya función alcoxi es de cadena recta, ramificada o cíclica, saturada o insaturada y, en caso dado interrumpida por 1 - 2 átomos de oxígeno en la cadena, R^2 significa un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o cíclico, o un resto arilo que, en caso dado, puede contener 1 - 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, carbalcoxi o SO_n -alquilo ($n = 0 - 2$) o un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, pirídilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno y R^3 significa un

15. resto alquilo de cadena recta o ramificada o un resto alquenoilo, que en caso dado está interrumpido por 1 - 2 átomos de oxígeno en la cadena, si ésteres de ácidos carboxílicos α, β -insaturados de fórmula II



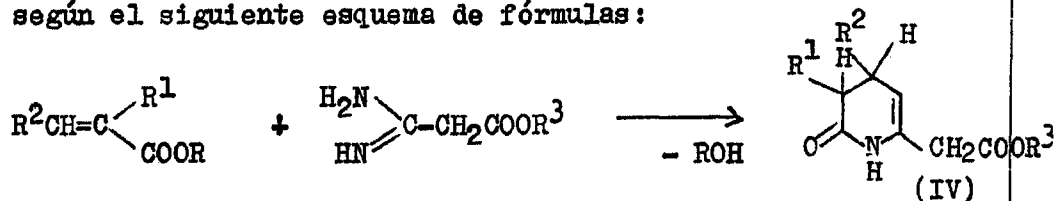


en la que R significa un grupo alquilo inferior y, R¹ y R² tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con amidinas de fórmula III



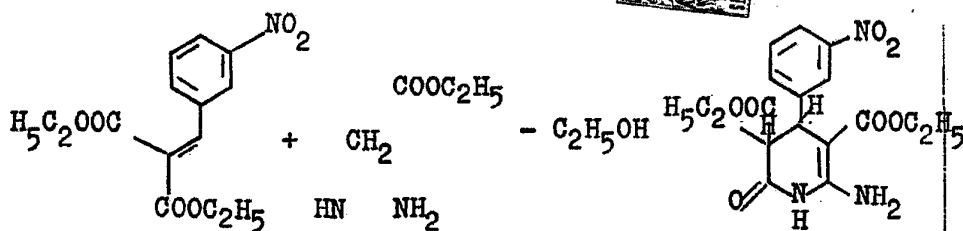
5. en la que R³ tiene el significado de arriba, en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 200°C.

Las nuevas 3,4-dihidropiridonas de la estructura general I muestran propiedades dilatadoras de la coronaria y antihipertensivas de larga duración. Es de considerar extraordinariamente sorprendente que según la reacción de la presente invención las nuevas 3,4-dihidropiridonas de fórmula general I se formen en tan buenos rendimientos y tan elevada pureza ya que, según el actual estado de la técnica, una adición de la función amidina a la función carbonilo α, β-insaturada debiera haber conducido a las dihidropirimidonas IV según el siguiente esquema de fórmulas:



(véase E.F. Silversmith, J. Org. Chem. 27, 4090 (1962)).

Una ventaja esencial del procedimiento de la presente invención consiste en que suministra elevados rendimientos y productos de alta pureza y, como proceso de una sola etapa, se puede realizar con reducido gasto industrial y alta economía. Si como productos de partida se emplean 3-nitrobencilidenmalonato de dietilo y amidinoacetato de etilo se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



En la fórmula II



5. R significa preferentemente un grupo alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R¹ significa preferentemente hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 - 4 átomos de carbono o un grupo carbalcoxi, cuya función alcoxi es de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, y contiene 1 - 4 átomos de carbono y, en caso dado está interrumpida por 1 átomo de oxígeno en la cadena, y R² significa preferentemente un
10. resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclica, con hasta 6 átomos de carbono, un resto fénilo, que puede llevar 1 - 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, halógeno, especialmente cloro o bromo, nitro, ciano, trifluormetilo, carbalcoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi o
15. SO_n-alquilo, donde n representa 0 ó 2 y el grupo alquilo contiene 1 - 4 átomos de carbono, o un resto naftilo, quinolilo, piridilo, tenilo o furilo, que, a su vez, pueden estar sustituidos en caso dado por alquilo o alcoxi, en cada caso con
20. 1 - 4 átomos de carbono, o halógeno, especialmente cloro o bromo.

25. Los ésteres de ácidos carboxílicos α, β -insaturados según la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (Org. Reactions XV, 204 y s. (1967)).



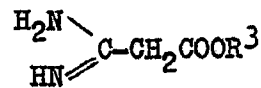
Como ejemplos sean mencionados:

Esteres de ácidos carboxílicos α, β -insaturados

5. Crotonato de etilo, δ, γ -dimetilcrotonato de etilo, cinamonato de etilo, 2'-metoxicinamonato de etilo, 3'-nitrocinamonato de etilo, 4'-clorocinamonato de etilo, 2'-trifluormetilcinamonato de etilo, 2'-cianocinamonato de metilo, bencilidenmalonato de dietilo, etilidenmalonato de dietilo, isopropilidenmalonato de dimetilo, Δ^3 -ciclohexilidenmalonato de dietilo, 2'-nitrobencilidenmalonato de dimetilo, 2'-clorobencilidenmalonato de dialilo, 2'-metoxibencilidenmalonato de dipropargilo, 2'-trifluormetilbencilidenmalonato de diisopropilo, 3'-nitrobencilidenmalonato de dietilo, 2-metilsulfonilbencilidenmalonato de dimetilo, 2-metilmercaptobencilidenmalonato de dietilo, 2'-metilbencilidenmalonato de dialilo, 15. 3'-metilbencilidenmalonato de dicitclohexilo, 2'-cianobencilidenmalonato de dietilo, 3'-nitro-6'-clorobencilidenmalonato de dietilo, 2',6'-diclorobencilidenmalonato de dimetilo, 3', 4',5'-trimetoxibencilidenmalonato de dietilo, (1'-naftiliden)-malonato de dietilo, (2'-naftiliden)-malonato de dimetilo, 20. (2'-metoxi-1'-naftiliden)-malonato de dietilo, (4'-bromo-1'-naftiliden)-malonato de diisopropilo, (2'-quinolil)-metilidenmalonato de dietilo, (3'-quinolil)-metilidenmalonato de dietilo, (1'-isoquinolil)-metilidenmalonato de dietilo, α -piridilmetilidenmalonato de dietilo, α -piridilmetilidenmalonato de dialilo, 25. β -piridilmetilidenmalonato de dimetilo, γ -piridilmetilidenmalonato de dietilo, (4',6'-dimetoxi-5'-pirimidil)-metilidenmalonato de dietilo, (2'-tenil)-metilidenmalonato de dietilo, 2'-furfurilidenmalonato de dialilo, 2'-pirril)-metilidenmalonato de dietilo, 3'-carboetoxibencilidenmalonato de dimetilo. 30.



b) En la fórmula III



5. significa R³ preferentemente un resto alquilo o alquenilo de cadena recta o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado puede estar interrumpido en la cadena por 1 átomo de oxígeno.

Las amidinas utilizables según la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (S-M. McElvain, B.E. Tate, J. A.C.S. 73, 2760 (1951))

10. Como ejemplos sean mencionados:

Amidinas

15. Amidinoacetato de metilo, amidinoacetato de etilo, amidinoacetato de n-propilo. Amidinoacetato de isopropilo, amidinoacetato de β-metoxietilo, amidinoacetato de α- ó β-etoxietilo, amidinoacetato de propargilo, amidinoacetamida.

20. Las amidinas se pueden emplear bien en forma libre, o en forma de sus sales (por ejemplo, hidroháluros). De las sales se liberan éstas con medios básicos (por ejemplo, alcoholatos alcalinos).

25. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter o ácido acético glacial, piridina, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o acetonitrilo.

Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20 y 200°C.



preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

5. La reacción se efectúa a presión normal, pero también a una presión más elevada. Por lo general se trabaja a la presión normal.

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los productos que participan en la reacción en cantidades, en cada caso, molares.

10. Los nuevos compuestos son sustancias que se pueden utilizar como medicamentos.

Tienen un amplio y variado espectro de eficacia farmacológica.

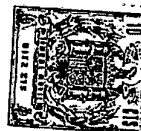
En detalle se pudieron demostrar en experimentos con animales los siguientes efectos principales:

15. 1. Los compuestos producen, en administración parenteral, oral o perlingüal una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. El efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto similar al nitrilo, simultáneo, aliviador del corazón. Influencian o bien varían el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro de energía.

20. 2. Los compuestos reducen la presión sanguínea de los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antihipertensivos.

25. 3. Se reduce la excitabilidad del sistema formador de estímulos y conductor de excitación dentro del corazón, de manera que se obtiene un efecto anti-fibrilatorio demostrable en dosis terapéuticas.

30. 4. Se reduce considerablemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos del compuesto. Este efecto espasmolítico de los vasos puede presentarse en todo



el sistema vascular o se puede manifestar mas o menos aislado en regiones vasculares circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

5. Los compuestos tienen unos efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se manifiestan claramente en la musculatura lisa del tracto gastro-intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

6. Los compuestos influncian el nivel de colestirina o bien de lípidos en la sangre.

10. Los nuevos compuestos se pueden transformar, en forma en si conocida, en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, pildoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones o soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente compatibles. Aquí deberá ascender la concentración del compuesto terapéuticamente activo, en cada caso, a un 0,5 a 15. 90 % en peso de la mezcla total, es decir, a cantidades que sean suficientes para lograr el margen de dosificación indicado.

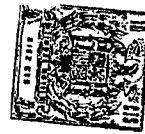
20. Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o materiales de carga, en caso dado bajo empleo de emulsionantes y/o agentes de dispersión, donde en el caso de emplearse por ejemplo agua como diluyente, en caso dado, se pueden agregar 25. disolventes orgánicos como agentes auxiliares de la solución.

Como agentes auxiliares sean mencionados, como ejemplo:

agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales 30. (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo), alcoh-



- les, (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), materiales de carga sólidos tales como, por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa glucosa), emulsionantes, tales como emulsionadores aniónicos y no ionógenos (por ejemplo, polioxietilenoéster de ácido graso, polioxietileno-alcoholgraso-éter, alquil-
5. sulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de sulfitación, celulosa metilica, féculas y polivinilpirrolidina) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico, sulfato sódico y laurilsulfato sódico).
- 10.
15. La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingüal, o intravenosamente. En el caso de aplicación oral, las tabletas pueden contener naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con distintos aditivos tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además pueden emplearse simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar las tabletas. En el caso de sus-
- 20.
25. pensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a la aplicación oral, las sustancias activas pueden mezclarse, además de con los adyuvantes arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes. En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas empleando excipientes líquidos adecuados.
- 30.



5. En general ha demostrado ser ventajoso emplear, en la aplicación intravenosa, cantidades de un 0,05 a 20 mg/kg, preferentemente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados favorables y, en la aplicación oral, la dosificación asciende a 0,5 a 100 mg/kg, preferentemente a 1 - 50 mg/kg de peso corporal.

10. Sin embargo pudiera, en caso dado, ser necesario variar las cantidades indicadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la vía de aplicación, pero también de la clase del animal, de su comportamiento individual con relación al medicamento, o bien la clase de formulación y el momento o bien intervalos bajo los cuales se efectúa la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior, mientras en otro casos se ha de sobrepasar el límite superior. En el caso de aplicar

15. cantidades mayores pudiera ser recomendable repartirla en varias dosis individuales en el transcurso del día.

20. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente valen también las exposiciones de arriba. El efecto coronario de los compuestos de la presente invención se representa, en forma de ejemplo, en la tabla I:

TABLA I

Ejemplo de obtención	Claro aumento apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario
Ejemplo 2	5 mg/kg i.v.
Ejemplo 7	5 mg/kg i.v.
Ejemplo 12	5 mg/kg i.v.

25. El efecto coronario se determinó en perros bastar-



dos nacetizados, con cateter cardiaco, por mediación del aumento de la saturación de oxígeno en el seno coronario.

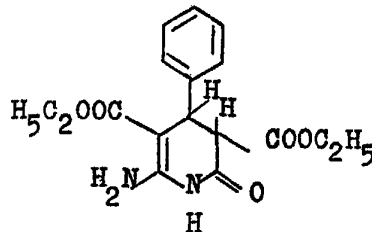
5. El efecto en la presión sanguínea de algunos compuestos según la presente invención se aprecia en la tabla II. La dosis indicada en la columna 2 se refiere a una disminución de la presión sanguínea de 15 mm Hg como mínimo.

TABLA II

Ejemplo de obtención	Disminución de la presión sanguínea en la rata de alta presión. mg/kg
Ejemplo 3	a partir de 0,3
Ejemplo 12	a partir de 3,0

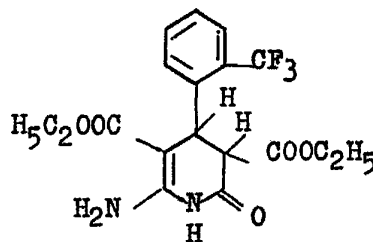
Ejemplos de preparación

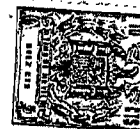
10. Ejemplo 1



15. Calentando durante 4 horas una solución de 12,4 g de bencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-fenil-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 218°C (etanol). Rendimiento: 76 % de la teoría.

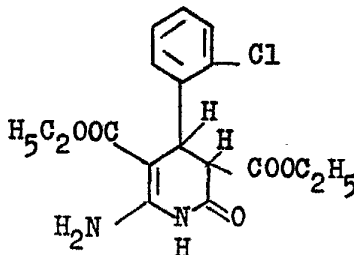
Ejemplo 2





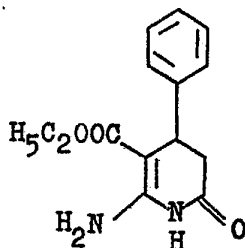
5. Hirviendo durante 5 horas una solución de 15,8 g de 2'-trifluormetilbencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo, se obtiene el 4-(2'-trifluormetilfenil)-6-amino-3,4-dihidropiridón(2-)-3,5,-dicarboxilato de dietilo del p.f. 164°C (etanol). Rendimiento: 62 % de la teoría.

Ejemplo 3



10. Hirviendo durante 4 horas una solución de 14,1 g de 2'-clorobencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 de etanol, se obtiene el 4-(2'-clorofenil)-6-amino-3,4-dihidropiridón(2-)-3,5,-dicarboxilato de dietilo del p.f. 190°C (etanol). Rendimiento: 69 % de la teoría.

15. Ejemplo 4

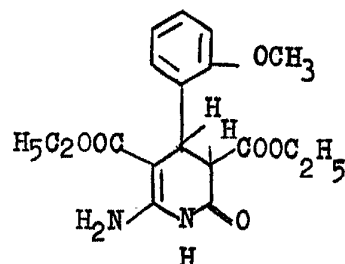


Hirviendo durante 4 horas una solución de 8,8 g de cinamonato de etilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 80 cc de etanol, se obtiene el 4-fenil-6-amino-3,4-dihidro-



piridinon(2-)-5-carboxilato de etilo del p.f. 181°C (etanol).
Rendimiento 49% de la teoría.

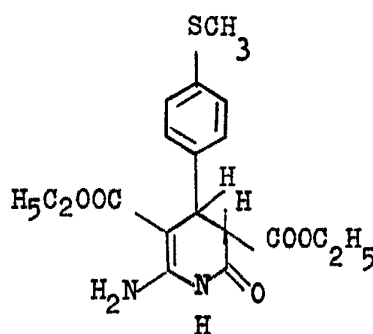
Ejemplo 5



5. Calentando durante 4 horas una solución de 13,9 g de 2'-metoxibencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-(2'-metoxifenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 198°C (etanol). Rendimiento 55 % de la teoría.

10.

Ejemplo 6

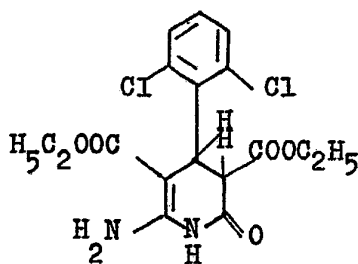


15.

Hirviendo durante 4 horas una solución de 15,4 g de 4'-metilmercaptobencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 cc de etanol se obtiene el 4-(4'-metilmercaptofenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 168°C (etanol).

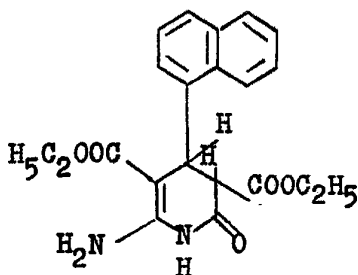


Ejemplo 7



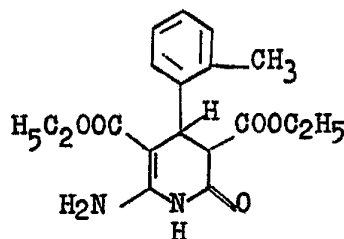
5. Hirviendo durante 4 horas una solución de 15,9 g de 2',6'-diclorobencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 120 cc de etanol, se obtiene el 4-(2',6'-diclorofenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 245°C (etanol/dimetilformamida). Rendimiento 78 % de la teoría.

Ejemplo 8



10. Calentando durante 4 horas 14,9 g de 1'-naftilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-(1'-naftil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 206°C (alcohol). Rendimiento 66% de la teoría.

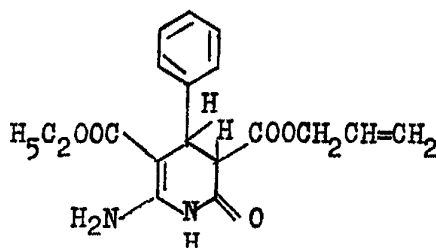
15. Ejemplo 9





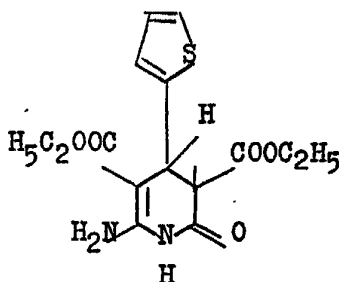
5. Hirviendo durante 8 horas una solución de 13,1 g de 2'-metilbencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-(2'-metilfenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 176°C (etanol). Rendimiento 80 % de la teoría.

Ejemplo 10



10. Calentando durante 4 horas una solución de 13,0 g de bencilidenmalonato de dialilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-fenil-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de 3-alilo y 5-etilo del p.f. 156°C (etanol). Rendimiento 59 % de la teoría.

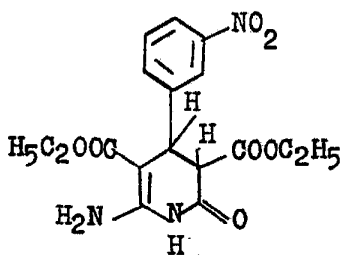
Ejemplo 11



15. Hirviendo durante 4 horas una solución de 12,8 g de (2'-tenil)-metilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de etilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-(2'-tenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 193°C (etanol). Rendimiento 57 % de la teoría.
- 20.



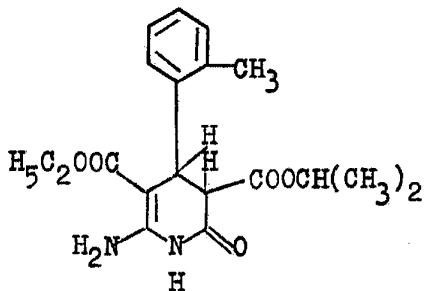
Ejemplo 12



5.

Calentando durante 4 horas una solución de 14,7 g de 3'-nitrobencilidenmalonato de dietilo y 6,5 g de amidi-noacetato de etilo en 100 cc de etanol se obtiene el 4-(3'-nitrofenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 197°C (etanol). Rendimiento 82 % de la teoría.

Ejemplo 13

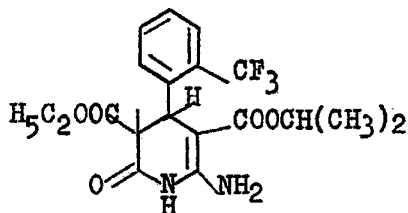


10.

Hirviendo durante 4 horas una solución de 14,5 g de 2'-metilbencilidenmalonato de diisopropilo y 6,5 g de amidi-noacetato de etilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-(2'-metilfenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo y 5-etilo del p.f. 175°C (isopropanol). Rendimiento 54 % de la teoría.

15.

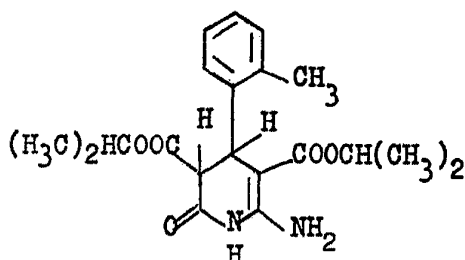
Ejemplo 14





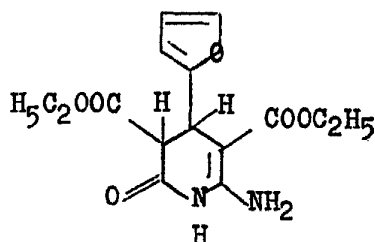
5. Calentando durante 4 horas una solución de 15,8 g de 2'-trifluormetilbencilidenmalonato de dietilo y 7,2 g de amidinoacetato de isopropilo en 100 cc de etanol, se obtiene el 4-(2'-trifluormetilfenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-isopropilo del p.f. 169°C (isopropanol). Rendimiento 62 % de la teoría.

Ejemplo 15



10. Hirviendo durante 5 horas una solución de 14,5 g de 2'-metilbencilidenmalonato de diisopropilo y 7,2 g de amidinoacetato de isopropilo en 150 cc de isopropanol, se obtiene el 4-(2'-metilfenil)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de diisopropilo del p.f. 165°C (isopropanol). Rendimiento 66 % de la teoría.

15. Ejemplo 16



20. Calentando durante 4 horas una solución de 11,9 g de (2'-furfuriliden)-malonato de dietilo y 6,5 g de amidinoacetato de dietilo en 150 cc de etanol, se obtiene el 4-(2'-furyl)-6-amino-3,4-dihidropiridon(-2)-3,5-dicarboxilato de

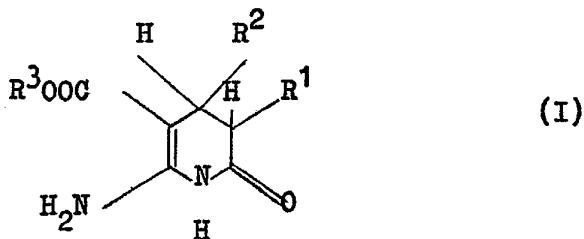


diétilo del p.f. 170°C (etanol). Rendimiento 44 % de la teoría.

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con el nº P 22 42 787.8 de 31 de Agosto de 1.972; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que Conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
10. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHIDROPIRIDONAS; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la obtención de 3,4-dihidropiridonas, de fórmula

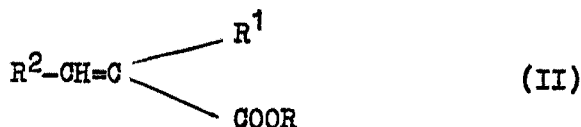


20. en la que R¹ significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada, o un grupo carbalcoxi, cuya función alcoxi es de cadena recta, ramificada o cíclica, saturada o insaturada y, en caso dado interrumpida por 1 - 2 átomos de oxígeno en la cadena, R² significa un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o cíclico, o
- 25.

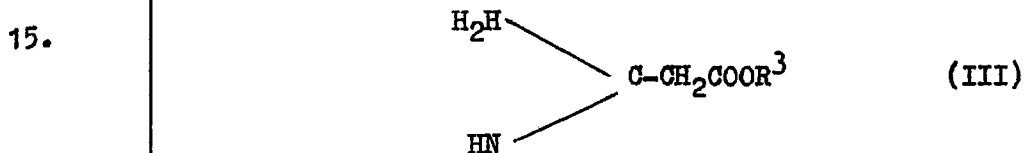
Handwritten signature or initials.



- un resto grilo que, en caso dado, puede contener 1 - 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, carbalcoxi o SO_n -alquilo ($n = 0- 2$) o un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno y R^3 significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada o un resto alquenilo, que en caso dado está interrumpido por 1 - 2 átomos de oxígeno en la cadena, caracterizado porque ésteres de ácido carboxílico α, β -insaturados de fórmula II
- 5.
- 10.



en la que R significa un grupo alquilo inferior y, R^1 y R^2 tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con amidinas de fórmula III



en la que R^3 tiene el significado de arriba, en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 200°C.

20. 2.- Procedimiento para la obtención de 3,4-dihidropiridonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 25.

Handwritten signature or initials.

Madrid,

30 AGO. 1973

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEBO Y MODET
 p.p. Firmado: L. Gosta F. Rodríguez
Handwritten signature