



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 505**

51 Int. Cl.:
C07C 259/14 (2006.01)
C07C 259/18 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06709867 .3**
96 Fecha de presentación : **22.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1856035**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Procedimiento para preparar amidinas protegidas.**

30 Prioridad: **23.02.2005 GB 0503672**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Al-Saffar, Firas;**
Berlin, Stefan;
Musil, Tibor y
Sivadasan, Sivaprasad

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 317 505 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

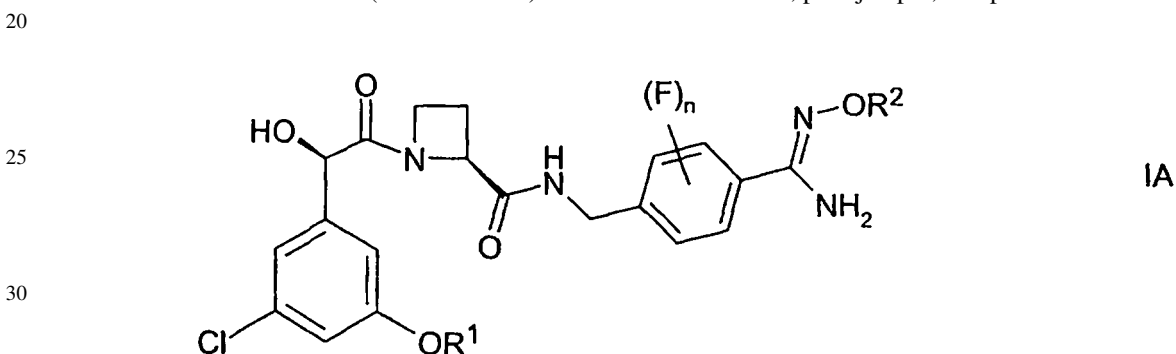
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar amidinas protegidas.

5 La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ciertas amidinas protegidas, tales como las alcoxiamidinas, a partir de nitrilos. El método se puede utilizar, por ejemplo, con benzonitrilos que tienen grupos donadores de electrones o aceptores de electrones, y es útil, por ejemplo, en la preparación de intermedios, por ejemplo para uso en la fabricación de inhibidores de la trombina. El procedimiento presenta mejoras y ventajas en comparación con los métodos alternativos de preparación de tales compuestos.

10 El resto amidina es importante para la actividad terapéutica de nuevos inhibidores competitivos de las proteasas tipo tripsina (tales como la trombina). Para mejorar la biodisponibilidad oral de los inhibidores de la trombina que tienen amidina tales como melagatran, el grupo amidina puede estar protegido, por ejemplo como una hidroxiamidina (tal como en el ximelagatran) o como un grupo alcoxiamidina. Una vez administrada, la hidroxí- o alcoxi-amidina es reducida "in vivo" hasta un grupo amidina.

20 Ejemplos de compuestos, aparte del melagatran, que son, o se metabolizan en compuestos que son, inhibidores competitivos de las proteasas tipo tripsina (tales como la trombina) están descritos en la Solicitud de patente internacional No. PCT/SE01/02657 (WO 02/44145). Esta solicitud describe, por ejemplo, compuestos de la fórmula IA,



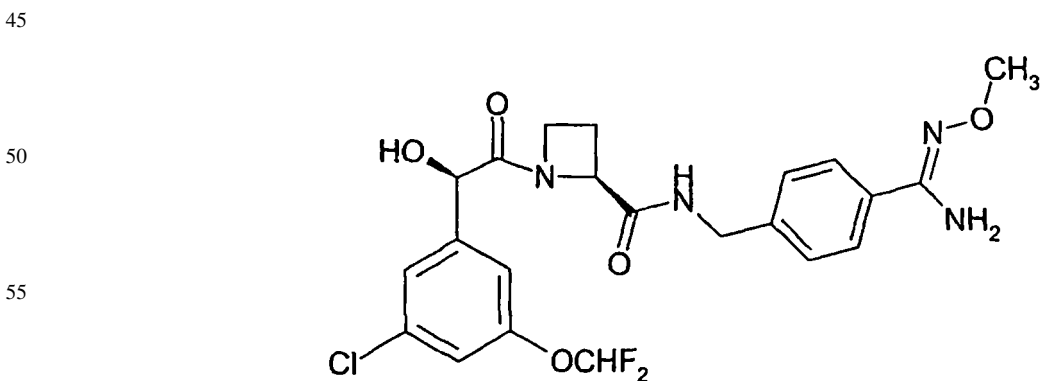
35 en la que:

R¹ representa alquilo C₁₋₂ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

40 R² representa alquilo C₁₋₂; y

n representa 0, 1 o 2; y también los dos compuestos siguientes:

45 (a) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe):

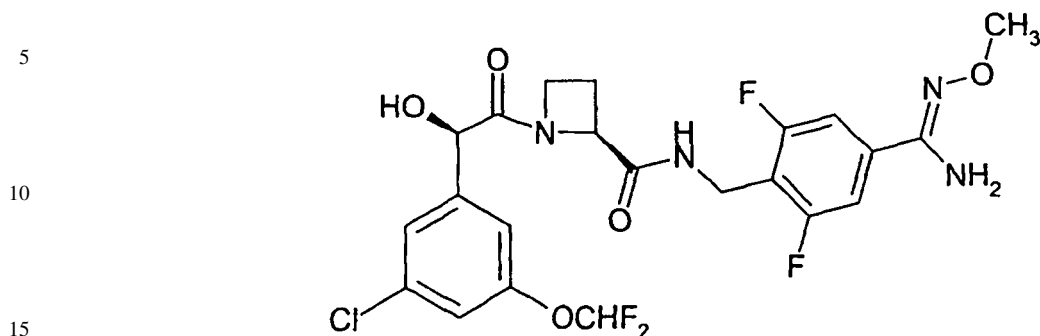


60 cuyo compuesto se denomina de aquí en adelante compuesto A;

65

ES 2 317 505 T3

(b) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe):



cuyo compuesto se denomina de aquí en adelante compuesto B;

20

Las alcoxiamidinas, tales como la metoxiamidina, se preparan generalmente por una síntesis de multi-etapas en la que un nitrilo se convierte primero en una amidina o hidroxiamidina y después se convierte en metoxiamidina, por ejemplo utilizando hidrocloreuro de metoxilamina. Sin embargo, esta síntesis química no es particularmente satisfactoria (por ejemplo, en rendimiento o tiempo de reacción) para la mayor parte de los sustratos. Existe por tanto la necesidad de métodos más sencillos y más eficientes para preparar amidinas protegidas, tales como las alcoxiamidinas. El método de la presente invención ofrece dichas ventajas mediante la realización de esta transformación en una sola etapa a partir de nitrilos. El procedimiento es también particularmente útil para preparar amidinas protegidas, tales como alcoxiamidinas, que son sensibles a los ácidos, o tienen grupos sensibles a los ácidos.

25

La preparación de amidinas está descrita, por ejemplo, en el documento WO 98/09950 en el que se hace reaccionar un nitrilo con amoniaco, una alquilamina o hidrazina en presencia de un ácido tiocarboxílico.

30

La preparación de hidroxiamidinas a partir de nitrilos se puede llevar a cabo utilizando hidroxilamina. La conversión de tales hidroxiamidinas en alcoxiamidinas requiere una reacción química de alquilación adicional, que no es particularmente adecuada para la fabricación a gran escala.

35

La síntesis de alcoxiamidinas, tales como metoxiamidina, a partir de amidinas se puede demostrar, por ejemplo utilizando metoxilamina, pero tal síntesis química requiere en primer lugar la formación del resto amidina. La preparación de amidinas protegidas (por ejemplo, alcoxiamidinas) directamente a partir de los nitrilos no es conocida.

40

Adicionalmente, los benzonitrilos opcionalmente sustituidos generalmente necesitan ser activados por ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, o por ácidos Lewis, tales como trimetil-aluminio, para reaccionar en el nitrilo.

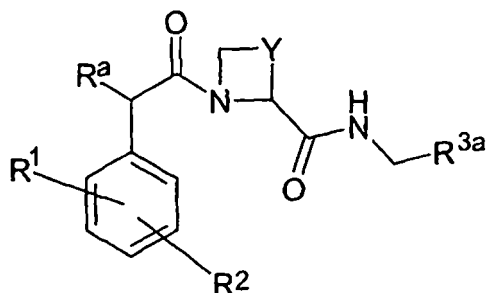
45

El procedimiento de la presente invención ha resuelto estos problemas, y ofrece la oportunidad de preparar amidinas protegidas directamente a partir de nitrilos con buen rendimiento, y sin requerir ácidos fuertes, tal como ácido clorhídrico, o ácidos de Lewis, tal como trimetil-aluminio. Como se verá, el único ácido que se puede considerar que está presente es un ácido tiocarboxílico, pero la acidez de este ácido no es requerida para llevar a cabo la reacción (se ha demostrado que la reacción tiene lugar aproximadamente en la misma medida con mercaptoacetato de etilo - véase el Ejemplo 1).

50

El procedimiento de la invención es particularmente aplicable a la preparación de compuestos tales como los descritos en el documento WO 02/44145, esto es compuestos de la fórmula IB,

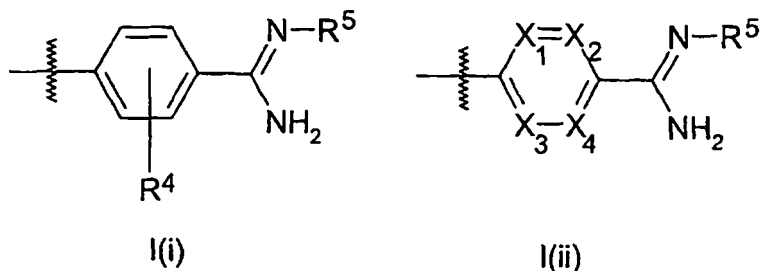
55



IB

ES 2 317 505 T3

en la que R^{3a} representa un fragmento estructural de las fórmulas I(i) o I(ii):



en las que R⁵ es -OR⁶ y R⁶ representa alquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₃)arilo o (alquil C₁₋₃)oxiarilo (las partes alquilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente interrumpidas por uno o más átomos de oxígeno, y las partes arilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, fenilo, metilo o metoxi, de los que los tres últimos grupos están también opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo); y

R^a representa -OH o -CH₂OH;

R¹ representa uno o más sustituyentes halo opcionales;

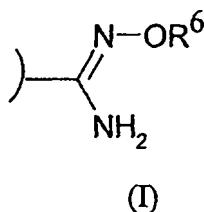
R² representa uno o dos sustituyentes alcoxi C₁₋₃ y las partes alquilo de dichos sustituyentes están ellas mismas sustituidas con uno o más sustituyentes fluoro;

Y representa -CH₂- o -(CH₂)₂-;

R⁴ representa H o uno o más sustituyentes fluoro; y

uno o dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ representan -N- y los otros representan -CH-.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un grupo de amidina protegida de la fórmula (I)



en la que R⁶ representa alquilo C₁₋₁₀ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi C₁₋₄, nitro, (alquil C₁₋₄)amina y di-(alquil C₁₋₄)amina), arilo, (alquil C₁₋₃)arilo o (alquil C₁₋₃)oxiarilo (las partes alquilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente interrumpidas por uno o más átomos de oxígeno, y las partes arilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, fenilo, metilo o metoxi, de los que los tres últimos grupos están también opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo)

que comprende

hacer reaccionar un compuesto que contiene nitrilo con una oxiamina de la fórmula (II)



en la que R⁶ es como se ha definido antes para (I);

en presencia de un agente activante tio-ceto de la fórmula (III)

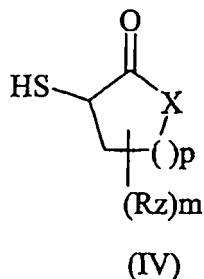


en la que Z es -alquilo(1-4C), -OH, -O-alquilo(1-4C), -SH, -S-alquilo(1-4C), -NH₂, -NH-alquilo(1-4C) o -N[alquilo(1-4C)]₂;

ES 2 317 505 T3

R_y es alquilo(1-2C), que está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(1-4C), halo, amino y acetilamino; o

Z y Ry están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros de la fórmula (IV)

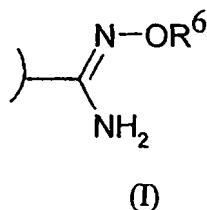


en la que:

X es -CH₂-, -O-, NH- o -N-alquilo(1-4C); p es 1 o 2; m es 1 o 2, y

Rz se selecciona independientemente entre H, alquilo(1-4C), halo y amino.

Por amidina protegida se indica un resto amidina de la fórmula (I)



en la que R⁶ representa alquilo C₁₋₁₀ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi C₁₋₄, nitro, (alquil C₁₋₄)amina y di-(alquil C₁₋₄)amina), arilo, (alquil C₁₋₃)arilo o (alquil C₁₋₃)oxiarilo (las partes alquilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente interrumpidas por uno o más átomos de oxígeno, y las partes arilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, fenilo, metilo o metoxi, de los que los tres últimos grupos están también opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo).

Por lo tanto, la oxiamina es de la fórmula (II)



en la que R⁶ es como se ha definido antes para (I).

Los grupos alquiloarilo que puede representar R⁶, comprenden un grupo alquilo y un grupo arilo unidos por medio de un átomo de oxígeno. Los grupos alquilarilo (por ejemplo bencilo) y alquiloarilo están unidos al resto de la molécula por medio de la parte alquilo de esos grupos, cuyas partes alquilo pueden ser de cadena ramificada (si hay un número suficiente de átomos de carbono (esto es, tres)). El arilo, y las partes arilo de los grupos alquilarilo y alquiloarilo que puede representar R⁶, o con los que puede estar sustituido, incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos, tales como fenilo, naftilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, indolilo y benzofuranilo y similares.

Los grupos alquilo que puede representar R⁶ pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (esto es, un mínimo de tres), pueden ser de cadena ramificada y/o cíclicos. Además, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (esto es, un mínimo de cuatro), tales grupos alquilo también pueden ser parte cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono (esto es, un mínimo de dos), pueden ser insaturados.

Los grupos halo con los que R⁶ puede estar sustituido incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo, especialmente F o Cl.

Son valores particulares para R⁶ alquilo C₁₋₄, especialmente metilo y etilo, y fenilo.

ES 2 317 505 T3

El compuesto que contiene nitrilo incluye cualquier molécula que contiene un grupo nitrilo que forma toda una molécula final o parte de dicha molécula final en la que se tiene que introducir un grupo protegido de amidina. Los compuestos adecuados que contienen nitrilo incluyen nitrilos aromáticos (tales como compuestos de ciano-bence-
5 no opcionalmente sustituido), nitrilos heteroaromáticos, nitrilos heterocíclicos, alquil-nitrilos (tales como cadenas de alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido, tales como bencil-nitrilos opcionalmente sustituidos) y ciclo-alquil-nitrilos (tales como anillos de ciclo-alquilo(3-5C) opcionalmente sustituidos).

Los nitrilos heteroaromáticos incluyen sistemas de anillos aromáticos que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Los nitrilos heterocíclicos incluyen anillos no aromáticos que contienen 1-3
10 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

Cualquier anillo en el compuesto que contiene nitrilo puede estar opcionalmente sustituido con otro u otros grupos que forman parte de la molécula final a ser preparada, o por ejemplo, sobre un átomo de carbono disponible con hasta tres (preferiblemente uno) sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C).
15

El agente activante tio-ceto es de la fórmula (III)

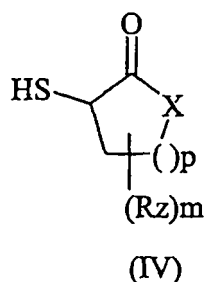


20 en la que Z es -alquilo(1-4C), -OH, -O-alquilo(1-4C), -SH, -S-alquilo(1-4C), -NH₂, -NH-alquilo(1-4C) o -N[alquil(1-4C)]₂;

R_y es alquilo(1-2C), que está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(1-4C), halo, amino y acetilamino; o
25

Z y R_y están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros de la fórmula (IV)

30



35

40

en la que:

X es -CH₂-, -O-, NH- o -N-alquilo(1-4C); p es 1 o 2; m es 1 o 2, y

45

R_z se selecciona independientemente entre H, alquilo(1-4C), halo y amino.

El agente activante tio-ceto de la fórmula (III) o (IV) se cree que activa el grupo nitrilo, y el enlace de hidrógeno entre la función ceto y la función tiol puede ser importante a este respecto. El agente activante tio-ceto se utiliza generalmente en cantidades cuantitativas (esto es aproximadamente equimolares con el compuesto nitrilo), aunque se pueden emplear relaciones molares de compuesto nitrilo:agente activante tio-ceto más bajas (p.ej. 1:0,5) y más altas (p.ej. 1:1,5); con la condición de que la reacción se lleve a cabo satisfactoriamente.
50

Los agentes activantes tio-ceto de la fórmula (III) pueden incluir ácidos (alfa)-tiocarboxílicos, ésteres equivalentes (por ejemplo el éster de metilo o de etilo) y aminoácidos tales como cisteína (zwitteriónica) o N-acetilcisteína. Un agente activante tio-ceto preferido es de la fórmula (III) en la que Z es -OH o -O-alquilo(1-4C), particularmente el ácido mercapto-acético.
55

Ciertos agentes activantes tio-ceto de la fórmula (III) o (IV) se pueden emplear también en la forma de una sal apropiada.
60

Ciertos reactivos y productos descritos en esta solicitud pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautómeras y sus mezclas están incluidas dentro del alcance de la invención.

El procedimiento de la invención se realiza en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol (tal como metanol o etanol o n-butanol), un acetato (tal como acetato de etilo), agua o una mezcla de tales disolventes. Otros posibles disolventes son disolventes aromáticos, disolventes clorados y disolventes oxigenados, tales como los éteres.
65

ES 2 317 505 T3

El procedimiento de la invención se realiza a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Se puede añadir un agente quelante de metales (por ejemplo EDTA) para quelar las impurezas de iones metálicos (tales como iones de hierro) que pueden llevar a la formación de impurezas/sub-productos durante el procedimiento de la invención.

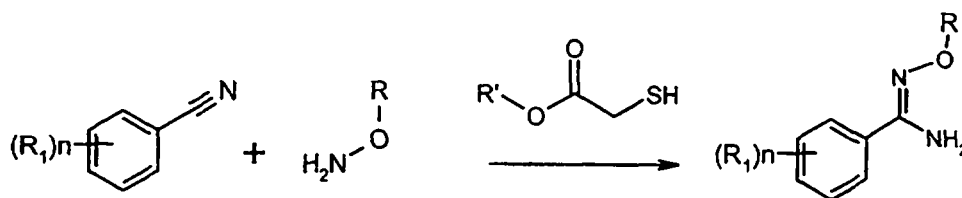
Se puede usar una base, tal como NaOH, trietilamina o N-metilmorfolina, por ejemplo para desproteger una forma salina de una oxiamina durante el procedimiento de la invención.

Se debe observar que en ciertos compuestos que contienen nitrilo y/o en ciertos agentes activantes tio-ceto puede haber grupos (por ejemplo, grupos amino) que pueden requerir protección durante el procedimiento de la invención. Tales grupos pueden ser desprotegidos si fuera apropiado después de la formación de la función amidina protegida. Así, por ejemplo, los grupos amina pueden ser opcionalmente protegidos utilizando grupos protectores convencionales tales como Boc, mesilato, tosilato o bencilo. Tales grupos pueden ser separados utilizando técnicas estándar.

Ilustraciones particulares del procedimiento de la invención se muestran en el siguiente esquema 1 para los benzo-nitrilos (se pueden usar otros sustratos y reactivos):

20

25



30

R = alquilo(1-10C) opcionalmente sustituido, fenilo o bencilo;

R' = H o alquilo(1-10C);

35

n = 0, 1, 2 o 3;

R₁ = H, halógeno, alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido, grupo aromático, o cualquier grupo (o combinación de grupos) que forman todo, o parte de un compuesto en el que está o va a estar presente un grupo de amidina protegida.

40

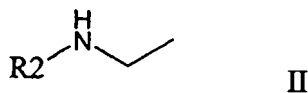
R y R' pueden ser iguales o diferentes; si n es 2 o 3, cada R₁ puede ser el mismo o diferente.

Esquema 1

45

Los ejemplos de grupos R₁ en el Esquema 1 incluyen los de la fórmula II que sigue:

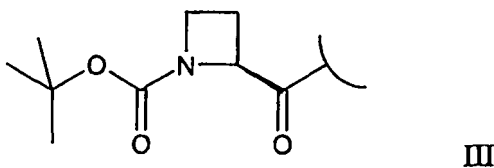
50



55

en la que R₂ es, por ejemplo, H, Boc o un grupo de la fórmula III:

60



65

ES 2 317 505 T3

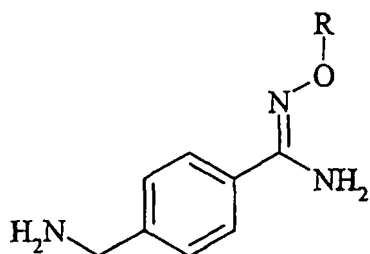
Cuando n es 1, las reacciones preferidas son aquellas que producen los siguientes productos (en los que R es metilo (Me en el compuesto nombrado) o etilo) adecuados para utilizar en la preparación del Compuesto A:

(a) Pab(OMe)

5

10

15

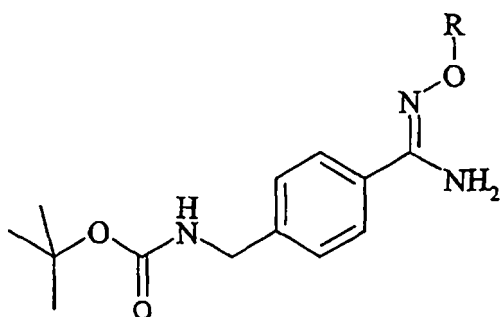


(b) Boc-Pab(OMe)

20

25

30

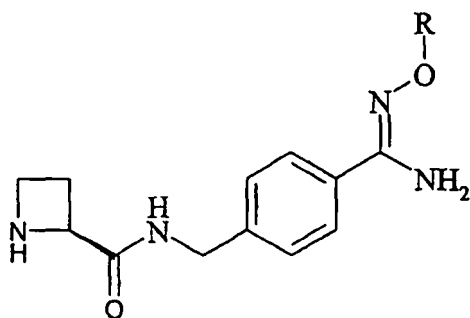


(c) Aze-Pab(OMe)

35

40

45



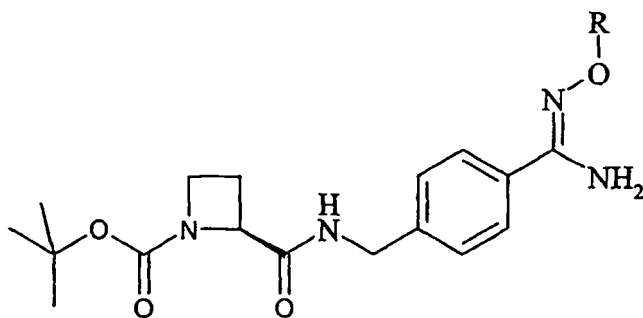
(d) Boc-Aze-Pab(OMe)

50

55

60

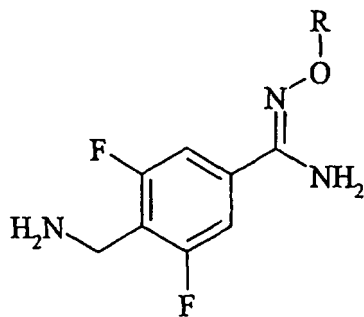
65



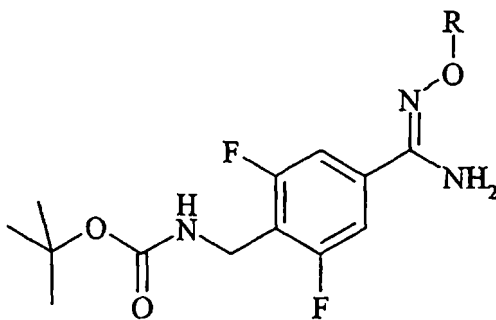
ES 2 317 505 T3

Cuando n es 3, las reacciones preferidas son aquellas que producen los siguientes productos (en los que R es metilo (Me en el compuesto nombrado) o etilo) adecuados para utilizar en la preparación del Compuesto B:

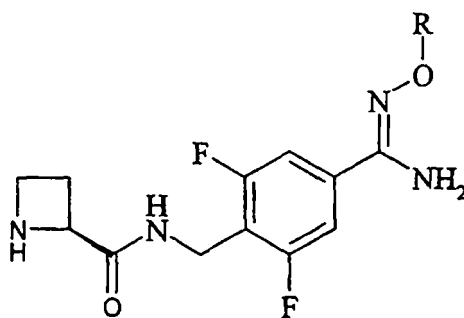
(a) (2,6-diF)Pab(OMe)



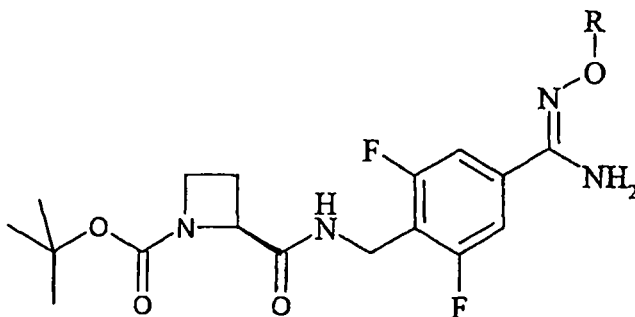
(b) Boc-(2,6-diF)Pab(OMe)



(c) Aze-(2,6-diF)Pab(OMe)



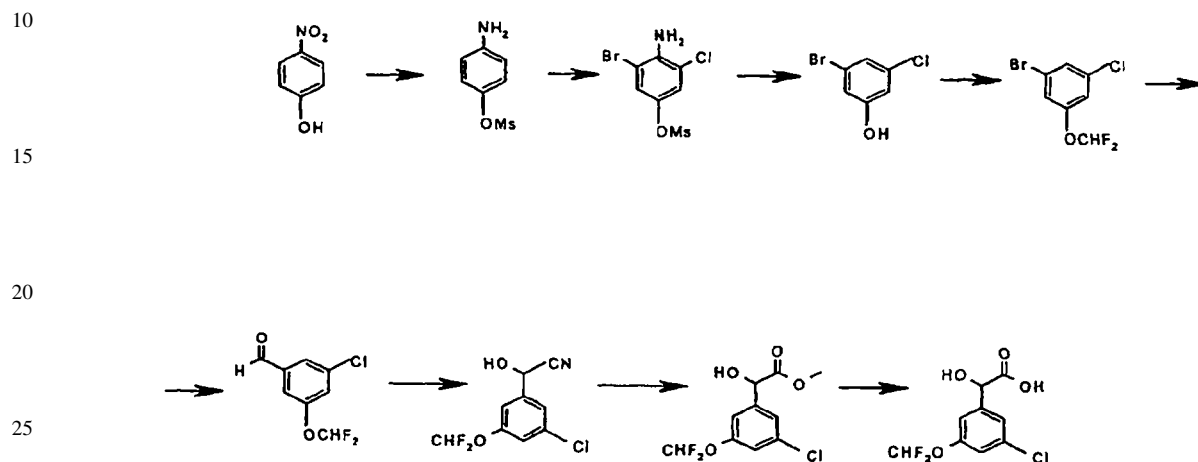
(d) Boc-Aze-(2,6-diF)Pab(OMe)



ES 2 317 505 T3

Para preparar los compuestos A y B, se pueden acoplar Aze-Pab(OMe) y Aze-(2,6-diF)Pab(OMe) respectivamente (utilizando condiciones estándar) con el ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-mandélico (que se puede preparar a su vez, por ejemplo según el Esquema A que sigue, en el cual los expertos serán capaces de realizar las transformaciones relevantes. Se puede obtener el ácido mandélico quiral deseado, por ejemplo, mediante la resolución de una mezcla quiral/racémica).

Esquema A



Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que...

Aze = (*S*)-azetidina-2-carboxilato (a menos que se especifique otra cosa)

Boc = *tert*-butoxicarbonilo

CBA = *para*-ciano-bencilamina

Pab = *para*-amidinobencilamino

EDC = hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TBTU = tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(benzotriazol-1-il)uronio]

TCTU = N-óxido de tetrafluoroborato de N-[(1H-6-clorbenzotriazol-1-il)-(dimetilamino)metilen]-N-metilmetanaminio

HBTU = N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(1H-benzotriazol-1-il)-(dimetilamino)metilen]-N-metilmetanaminio

HCTU = N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(1H-6-clorbenzotriazol-1-il)-(dimetilamino)metilen]-N-metilmetanaminio

PyBOP = Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-N-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio

Ejemplo 1

Se mezcló hidrocloreuro de metoxilamina (0,88 g, 10,4 mmol) con trietilamina (1,45 ml, 10,4 mmol; o se puede utilizar un ligero exceso de trietilamina frente al hidrocloreuro de metoxilamina) en etanol (20 ml). Se añadieron 3,5-difluorobenzonitrilo (0,5 ml, 4,9 mmol) y ácido mercaptoacético (0,34 ml, 4,9 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo y se mantuvo a reflujo durante aproximadamente 6-12 horas. Se enfrió la reacción y se concentró a presión reducida.

Se prepararon otras *N'*-metoxiarilamidinas de manera análoga a la descripción anterior para la síntesis de las *N'*-metoxibenzamidinas, y se presentan en la Tabla 1.

ES 2 317 505 T3

Método general para llevar a cabo todas las reacciones del Ejemplo 1

Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con Na_2CO_3 acuoso al 5% p/p. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se evaporó y se aplicó a una columna de sílice. Se extrajo el producto con una mezcla de diclorometano y metanol, etanol o acetato de etilo. Se obtuvieron las N' -metoxiarilamidinas crudas como un aceite o residuo sólido después de la evaporación de los disolventes.

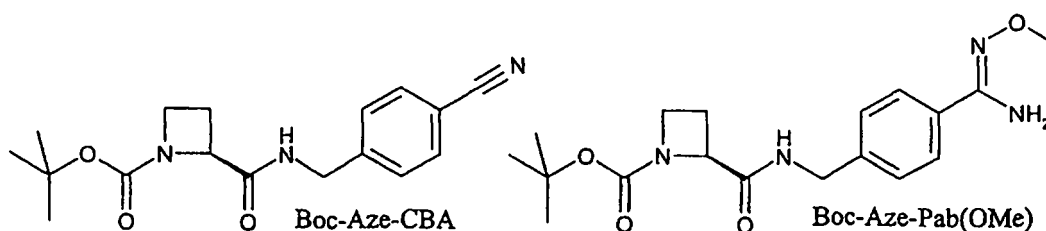
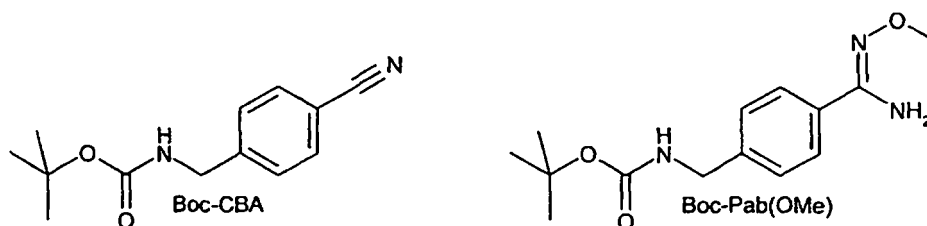
Los rendimientos se presentan como una conversión en términos de % del área por GC del producto esperado en la mezcla de reacción cruda, con la excepción de Boc-Aze-(2,6-diF)CBA y Boc-Aze-CBA, en los que se utilizó HPLC. Se confirmaron las estructuras en los materiales aislados obtenidos por el método general de purificación descrito en el Ejemplo 1, ya sea por GC- o LC-MS y/o NMR.

TABLA 1

N'-metoxiarilamidinas

Nitrilo	Agente activante tio-ceto	Conversión
Benzonitrilo	Ácido mercaptoacético	74 %
	2-Mercaptoacetato de etilo	39 %
4-Clorobenzonitrilo	Ácido mercaptoacético	82 %
3,5-Difluorobenzonitrilo		97 %
4-Metoxibenzonitrilo		54 %
Boc-Aze-(2,6-diF)CBA		89 %
Boc-Aze-CBA		43 %

Utilizando el procedimiento de la invención, se realizó la transformación de Boc-CBA en Boc-Pab(OMe) en etanol (Ejemplo 2) y se realizó la transformación de Boc-Aze-CBA en Boc-Aze-Pab(OMe) con metanol o con etanol como disolvente (Ejemplo 3). Con ambos sustratos, se obtuvieron buenas conversiones utilizando ácido mercaptoacético como catalizador.



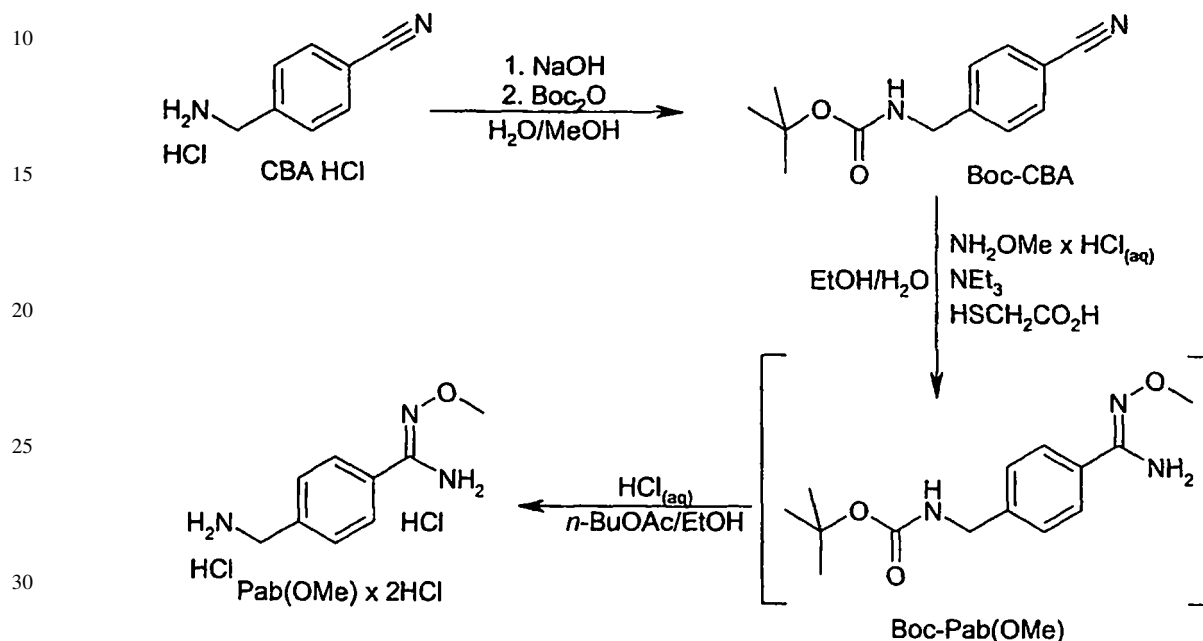
ES 2 317 505 T3

Ejemplo 2

Se preparó Pab(OMe) a partir de CBA.HCl como sigue:

Esquema 2

Síntesis de Pab(OMe)



Etapas 1

tert-Butoxicarbonilación de la sal HCl de CBA (para dar Boc-CBA)

Se disolvió sal hidroc্লoruro de 4-cianobencilamina (CBA HCl) (200 g, 1,19 mol) en 1,25 L de agua desionizada destilada (6,25 volúmenes) en un reactor de 5 L con una temperatura de la camisa de 25°C. A 25°C, la solución quedó límpida en 15 minutos. Se añadió a la solución límpida una solución de 52 g (1,1 equivalentes) de NaOH en 400 ml de agua. Se añadió la solución a una velocidad de 10-15 ml/min. Se observó un pequeño aumento de la temperatura (~3°C). Durante la adición apareció una gran cantidad de precipitado (la amina libre). Después de la adición, el pH de la mezcla era >12.

Se añadió gota a gota una solución de Boc₂O (285 g, 1,30 mol, 1,1 equivalentes) en MeOH (200 ml) a la suspensión blanca a una velocidad media de ~10 ml/min. Durante la adición se observó desprendimiento de dióxido de carbono y un pequeño aumento de la temperatura (5°C a lo largo de 30 min). A medida que continuaba la adición, la consistencia de la mezcla/suspensión cambió ya que la amina insoluble se convirtió en la Boc-amina protegida insoluble.

La reacción fue seguida por la toma de muestras del sobrenadante en el reactor y la comparación del área del pico del material de partida con una curva de calibración del material de partida (columna de HPLC: Symmetry Shield RP8, 3,5 μm, 50 mm; 205 y 230 nm - véase el Ejemplo 3 para más detalles). Se obtuvo una conversión del 98% 6 horas después de completar la adición de Boc₂O. Se dejó la reacción durante la noche para obtener una conversión del 99%. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con 2 x 500 ml de agua. Se secó el material a vacío a 40°C para dar Boc-CBA (265 g, 97% de rendimiento, 98,7% de pureza (HPLC análogamente al Ejemplo 3, no se detectó Boc₂O).

Etapas 2

Metoxiamidinación de Boc-CBA (para dar Boc-Pab(OMe))

Se purgó con N₂ un reactor de 5 L y se añadió EtOH (1,75 L, 7 volúmenes). Se dejó que el N₂ fluyera por el reactor mientras se hacían las siguientes adiciones. Se añadió Boc-CBA (250 g, 1,08 mol) al EtOH y se aumentó la temperatura a 55°C. Después de disolución casi completa, se añadió trietilamina (525 ml, 3,5 equivalentes), y después se añadió gota a gota una solución al 30% p/p de hidroc্লoruro de NH₂OMe en agua (599 g, 2 equivalentes) a una velocidad de ~20 ml/min. (la solución de la sal de NH₂OMe utilizada tenía un exceso de HCl de un 5% en peso de forma que se necesitaron 3 equivalentes de la base para neutralizar todo el HCl del reactivo). Se observó un pequeño exotermo, y durante la adición, la solución quedó límpida.

ES 2 317 505 T3

Se añadió ácido α -mercaptoacético (77 ml, 1 equivalente) para producir una mezcla ligeramente opaca con un volumen total de ~3 L. Se calentó la camisa del reactor cuidadosamente a 90°C., y cuando se hubo alcanzado el reflujo (temperatura interna = 78°C), se paró la corriente de N₂ y se agitó la reacción durante la noche.

5 Después de 21 horas de agitación a reflujo, la conversión de la reacción fue del 96% (columna de HPLC: Symmetry Shield RP8, 3,5 μ m, 50 mm; 230 nm - véase el Ejemplo 3 para más detalles). Se enfrió entonces la mezcla de reacción a 40°C y se añadió acetona (160 ml, 2 equivalentes) a lo largo de un minuto. Se dejó la mezcla en reposo durante 1 hora con el fin de inactivar cualquier NH₂OMe restante. Se vertió entonces la mezcla a un matraz de fondo redondo y se separó el disolvente por evaporación rotatoria a 40°C a vacío. Se disolvieron los residuos remanentes en 3 L de una mezcla 2:1 de nBuOAc:H₂O y se pusieron en un reactor a 25°C (volumen total = 4,5 L) y se agitaron durante 10 minutos para mezclar eficientemente las capas.

Una vez que se hubieron separado las fases en reposo, se eliminó la capa acuosa (2 L, pH 6). Se lavó la capa orgánica con 1 L de agua y se separó la capa acuosa (pH=4). Esto fue seguido por un lavado con una solución de K₂CO₃ (297 g, 2 equivalentes) en 1 L de agua (esto ayuda a eliminar el ácido mercaptoacético). Se eliminó la capa acuosa básica y se realizó un lavado final con 1 L de agua. Después de eliminación de la capa acuosa, se sacó la capa orgánica del reactor y se almacenó durante la noche (volumen total ~2,3 L).

Se secó azeotrópicamente la capa orgánica por separación de aproximadamente la mitad del nBuOAc (925 ml) en un evaporador rotatorio. Se puso la mezcla resultante en un reactor (temperatura de la camisa = 30°C) y se añadieron 425 ml de nBuOAc (volumen total de nBuOAc = 2 L - 0,925 + 0,425 = 1,5 L = 6 volúmenes). Esto fue seguido por la adición de 440 ml (1,75 volúmenes) de EtOH. Se calentó la mezcla a 30°C para obtener una solución de Boc-Pab(OMe).

25 La reacción anterior se puede repetir utilizando n-butanol como disolvente en lugar de etanol.

La Boc-CBA obtenida por la reacción de la etapa 1 anterior se puede utilizar también sin aislamiento ni purificación en la reacción de metoxiamidación de la etapa 2.

30 Etapa 3

Desprotección de terc-butoxicarbonilo para dar la sal dihidrocloruro de Pab(OMe)

Se agitó la solución anterior de Boc-Pab(OMe) en nBuOAc/EtOH y se añadió HCl acuoso concentrado (12 M) (360 ml, 4 equivalentes, basado en un rendimiento del 100% de la etapa 2) gota a gota a lo largo de 20 minutos. Se desprendió gas y la temperatura subió ligeramente durante la adición. Se calentó la suspensión a 35°C y después de 4 horas se había formado una suspensión fluida obteniéndose una conversión del 97% (columna de HPLC: Symmetry Shield RP8, 3,5 μ m, 50 mm; 230 nm - véase el Ejemplo 3 para más detalles). Se enfrió la mezcla a 0°C a lo largo de 1 hora seguido por otro periodo adicional de 1 hora a 0°C. Se filtró entonces el material y se lavaron los cristales con una mezcla de nBuOAc y EtOH (690 ml (2,3 volúmenes) y 210 ml (0,7 vol) respectivamente) seguido por 900 ml de EtOAc (3 volúmenes) con el fin de eliminar el nBuOAc. Se secó el producto a vacío a 40°C para dar 237 g de la sal dihidrocloruro de Boc-Aze-CBA (0,94 mol, 87% de rendimiento en 2 etapas, 98,9% de pureza por HPLC análogamente al Ejemplo 3).

45 La desprotección anterior se puede repetir utilizando HCl gaseoso en lugar de HCl acuoso.

El Pab(OMe) preparado según el Ejemplo 2 se puede acoplar entonces con Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-H para dar el compuesto A.

50 Ejemplo 3

El Pab(OMe) preparado según el Ejemplo 2 se puede acoplar también con Boc-Aze para dar Boc-Aze-Pab(OMe). Alternativamente, los Boc-Aze-Pab(OMe) y Aze-Pab(OMe) se pueden preparar como sigue:-

55 *Boc-Aze-Pab(OMe)*

Se disolvió Boc-Aze-CBA (2,02 g, 6,34 mmol) en EtOH (14 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron al matraz trietilamina (3,1 ml, 3,5 equivalentes), MeONH₂ x HCl al 30% (acuoso) (3,5 g, 2 equivalentes) y ácido mercaptoacético (0,45 ml, 1 equivalente). Se calentó la solución a reflujo y se dejó estar durante la noche. Después de 22 h a reflujo, la reacción tenía una conversión del 97% (HPLC). Se enfrió entonces la mezcla a 40°C y se añadió acetona (0,95 ml, 2 equivalentes). Se dejó estar la mezcla durante 30 minutos para inactivar la MeONH₂ restante. Se redujo la cantidad de disolvente mediante evaporación rotatoria a vacío. Se disolvió el residuo restante en n-BuOAc (16 ml) y EtOH (6 ml). Después de una evaporación adicional se añadió agua (15 ml) y se dejó que se separaran las fases. Se lavó la capa orgánica dos veces con solución 2 M de K₂CO₃ (2 x 20 ml) y dos veces con agua (2 x 20 ml). Se secó la solución del producto sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se disolvió el residuo en n-BuOAc (11,2 ml) y EtOH (3,5 ml) y se utilizó en la siguiente etapa.

ES 2 317 505 T3

Aze-Pab(OMe) x 2HCl

A la solución anterior de Boc-Aze-Pab(OMe) en n-BuOAc/EtOH procedente de la etapa anterior se añadió gota a gota HCl acuoso concentrado (12 M) (2,1 ml, 4 equivalentes). Se calentó la mezcla de reacción a 35°C. Después de aproximadamente 3 h se muestreó la suspensión obtenida y se analizó para dar una conversión <99% por HPLC. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 0°C y después se dejó estar a 0° durante al menos 1 h. Se filtró después el material y se lavaron los cristales con una mezcla de n-BuOAc (5,3 ml) y EtOH (1,6 ml) seguido por EtOAc (6,9 ml). Se secó el producto a vacío a 40°C para dar 1,50 g de la sal dihidrocloruro de Aze-Pab(OMe) (4,47 mmol, 70,6% de rendimiento en 2 etapas, 99,0% de pureza por HPLC).

Esta reacción de dos etapas ha sido realizada también en MeOH en la primera etapa dando como resultado una conversión de aproximadamente 90% después de 24 h y 95% después de 48 h. El rendimiento aislado después de dos etapas fue del 67%.

HPLC para la conversión

Se monitorizó la reacción utilizando una columna Symmetry Shield RP8, 50 x 4,6 mm, 3,5 µm. Fase móvil A (tampón de NH₄H₂PO₄ 50 mM a pH 3) y fase móvil B (CH₃CN/tampón de NH₄H₂PO₄ 50 mM a pH 3, 70/30). Gradiente 100% A durante 10 min, 0-100% B durante 10 min, 100% B durante 1 min, 0% A durante 4 min. Caudal 1,5 ml/min a 230 nm.

HPLC para la pureza de Pab(OMe) x 2HCl

Se analizó el producto aislado utilizando ThermoHypersil Aquasil 100 x 4,6 mm, 3 µm. Fase móvil A (tampón de NH₄H₂PO₄ 25 mM a pH 3) y fase móvil B (CH₃CN/tampón de NH₄H₂PO₄ 25 mM a pH 3, 80/20). Gradiente 0-30% B durante 15 min, 30-100% B durante 10 min, 100% B durante 5 min, 0% B durante 10 min. Caudal 1,0 ml/min a 235 nm.

HPLC para la pureza de Aze-Pab(OMe) x 2HCl

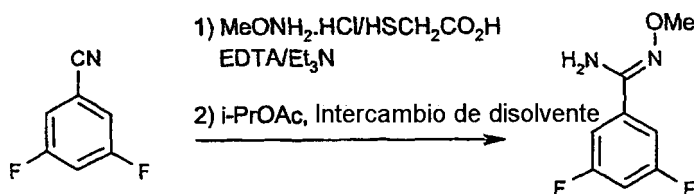
Se analizó el producto aislado utilizando ThermoHypersil Aquasil 100 x 4,6 mm, 3 µm. Fase móvil A (tampón de NH₄H₂PO₄ 25 mM a pH 3) y fase móvil B (CH₃CN/tampón de NH₄H₂PO₄ 25 mM a pH 3, 70/30). Gradiente 0-30% B durante 30 min, 30-100% B durante 10 min, 100% B durante 5 min, 0% B durante 10 min. Caudal 1,0 ml/min a 235 nm.

El Aze-Pab(OMe) se puede acoplar entonces con ácido 3-cloro-5-difluorometoximandélico para dar el compuesto A. El Aze-Pab(OMe) también se puede acoplar con otros ácidos mandélicos, para dar compuestos tales como los descritos en el documento WO 02/44145. Son bien conocidos en la técnica una variedad de diferentes condiciones de acoplamiento y reactivos de acoplamiento (por ejemplo, reactivos que facilitan el acoplamiento actuando como agentes de deshidratación) y se pueden utilizar para llevar a cabo esta reacción (preferiblemente con alto rendimiento y con limitada racemización del ácido mandélico quiral). Son reactivos adecuados de acoplamiento EDC, TBTU, TCTU, HBTU, HCTU y PBOP, y pueden ser utilizados conjuntamente con hidroxibenzotriazol (HOBt). El HOBt se usa preferiblemente como una sal de amina terciaria, por ejemplo N-metilmorfolina.HOBt (NMM.HOBt), en solución acuosa en concentraciones de hasta 50% en peso. El uso de soluciones acuosas de las sales HOBt de amina terciaria (o mezclas acuosas de HOBt y una amina terciaria tales como NMM) tiene ventajas para el manejo de dicho reactivo a gran escala.

Alternativamente, el procedimiento de la invención se puede aplicar a Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-CBA para dar el compuesto A.

Ejemplo 4-A

El procedimiento de la invención se aplicó a 3,5-difluorocianobenceno para dar 3,5-difluoro-N-metil-benzamido-xima como sigue...



ES 2 317 505 T3

A una solución en agitación de 3,5-difluorocianobenceno (1 equivalente) en metanol (7 volúmenes) en atmósfera inerte se añadieron EDTA (al 0,02% p/p calculado sobre la cantidad de hidrocloreto de metoxilamina), trietilamina (4,5 equivalentes), ácido mercaptoacético (1 equivalente) e hidrocloreto de metoxilamina (solución acuosa al 30%, 2 equivalentes). Se realizaron las adiciones controlando la temperatura por debajo de 25°C, tras lo cual se calentó la mezcla de reacción a reflujo (65°C) y se dejó durante la noche. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a \approx 35°C y se añadió acetona (1,3 equivalentes) para inactivar el exceso de metoxilamina. Después de 60 minutos se concentró la mezcla a vacío hasta la mitad del volumen original (aproximadamente 3,5 volúmenes) y se cargó acetato de isopropilo hasta el volumen original. Se repitió el procedimiento de concentración una vez y se añadió de nuevo acetato de isopropilo hasta el volumen original. A partir de la solución bifásica resultante se separó la fase acuosa y se volvió a extraer después dos veces con acetato de isopropilo.

Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con Na_2CO_3 (acuoso saturado) (2,5 volúmenes) y NaCl (acuoso saturado). Después de la separación del disolvente a vacío la sustancia oleosa se aplicó sobre sílice y se eluyó con acetato de etilo. Por separación del disolvente a vacío, se obtuvo un material sólido amarillento con \approx 97% de rendimiento con una pureza de 98% en área por GC y LC.

Ejemplo 4-B

20 *Aislamiento de la sal HCl*

La sal HCl de 3,5-difluoro-N-metil-benzamidoxima se aisló con alto rendimiento y muy alta pureza como sigue. La sal HCl facilita tanto el aislamiento como la purificación del producto 3,5-difluoro-N-metil-benzamidoxima.

25 A una solución en agitación de 3,5-difluorocianobenceno (20,0 g, 144 mmol) en metanol (140 ml, 7 volúmenes) en atmósfera inerte se añadieron EDTA (16,8 mg, 0,02% p/p calculado sobre la cantidad de hidrocloreto de metoxilamina), trietilamina (90,2 ml, 647 mmol), ácido mercaptoacético (11,0 ml, 158 mmol) e hidrocloreto de metoxilamina (80,0 g, 288 mmol, solución acuosa al 30%). Se realizaron las adiciones controlando la temperatura por debajo de 25°C, tras lo cual se calentó la mezcla de reacción a reflujo (65°C) y se dejó durante la noche. Se enfrió entonces la mezcla de reacción por debajo de 40°C y se añadió acetona (1,3 equivalentes) para inactivar el exceso de metoxilamina. Después de 1 h a 40°C se concentró la mezcla a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original y se cargó entonces acetato de isopropilo para volver al volumen original. Se repitió el procedimiento de concentración una vez y se añadió de nuevo acetato de isopropilo hasta el volumen original. Después de la separación de la capa orgánica se extrajo la mezcla dos veces más con acetato de isopropilo (2 x 40 ml).

35 Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con Na_2CO_3 (acuoso saturado) (2 x 40 ml) y NaCl (acuoso saturado, 40 ml) y después se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtración se enfrió la solución a 10°C. Después de la adición lenta de HCl 4 M /1,4-dioxano (39,5 ml, 158 mmol) se formó un precipitado sólido. Una vez completada la adición, se agitó la suspensión durante 20 min y después se filtró. Por el lavado del residuo con acetato de isopropilo (40 ml) y subsiguiente secado a vacío se obtuvo 3,5-difluoro-N-metil-benzamidoxima.HCl con 91% de rendimiento (27,5 g, 131 mmol, 99,4% en área por LC).

45 Se monitorizó la reacción con HPLC utilizando una columna Genesis AQ 100 x 4,6 mm, 4 μm . Fase móvil A (CH_3CN /tampón de NaPO_4 25 mM a pH 3,0, 5/95) y fase móvil B (CH_3CN /tampón de NaPO_4 25 mM a pH 3,0, 60/40). Gradiente 0-100% B durante 8 min, 100% B durante 1 min, 100-0% B durante 0,1 min, 100% A durante 2,9 min. Caudal 2,0 ml/min a 230/220 nm).

50 A una suspensión en agitación de 3,5-difluoro-N-metil-benzamidoxima.HCl (20,0 g, 89,8 mmol) a temperatura ambiente en THF (140 ml) se añadió lentamente Et_3N (18,8 ml, 135 mmol). Se agitó la suspensión lechosa durante 5 h, tras lo cual se filtró el Et_3NHCl . Después de lavar la torta del filtro en porciones con THF (Σ 100 ml) o bien se tomó la solución tal cual para la siguiente etapa, o bien se separó el disolvente a vacío para dar 3,5-difluoro-N-metil-benzamidoxima como un sólido amarillo pálido con 96% de rendimiento (16,1 g, 86,4 mmol, 98,2% en área por GC).

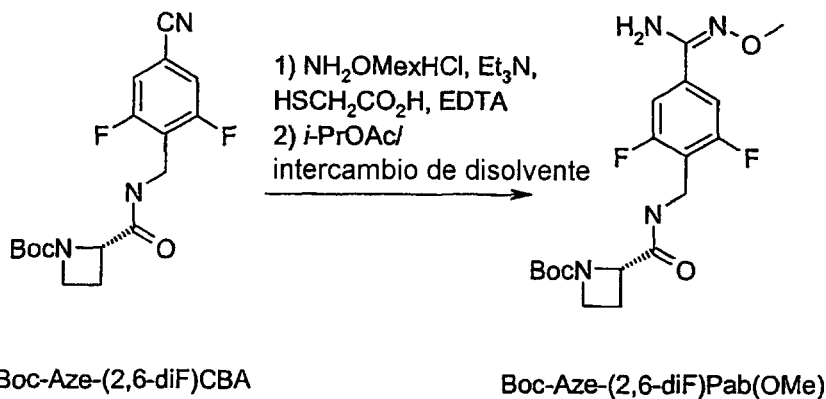
55 Análogamente al Ejemplo 4, se puede preparar (2,6-diF)Pab(OMe) a partir de (2,6-diF)CBA (se puede requerir protección adecuada, y posterior desprotección, de la función amina, por ejemplo utilizando un grupo protector Boc). El (2,6-diF)Pab(OMe) se puede acoplar entonces con $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-}(R)\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-H}$ para dar el compuesto B.

60

65

Ejemplo 5

El procedimiento de la invención se aplicó a Boc-Aze-(2,6-diF)CBA como sigue.



25 A una solución de Boc-Aze-(2,6-diF)CBA (1 equivalente) en metanol (7 volúmenes) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadieron EDTA (al 0,02% p/p calculado de la cantidad de hidrocloreto de metoxilamina), trietilamina (4,5 equivalentes) y ácido mercaptoacético (1 equivalente). Se cargó a la mezcla, hidrocloreto de metoxilamina (solución acuosa al 30%, 2 equivalentes). Después de completar la adición la temperatura subió +4°C hasta 25°C. Se calentó la mezcla de reacción a 63°C (en baño de aceite a 70°C) y se dejó durante la noche. Se realizó el análisis por HPLC y mostró una conversión > 99%. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a < 50°C y se añadió acetona para inactivar el exceso de metoxilamina (1,2 equivalentes). Después de 30 min de reacción (a 40-50°C se concentró la mezcla a vacío hasta la mitad del volumen original (aproximadamente 3,5 volúmenes) y se cargó acetato de isopropilo hasta el volumen original. Se repitió el procedimiento de concentración una vez y se añadió de nuevo acetato de isopropilo hasta el volumen original. Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 2 volúmenes) y se separó la capa acuosa (pH ≈ 5). Se lavó además la capa orgánica con K₂CO₃ (solución acuosa, 2 M, 2x1 volúmenes) y finalmente con salmuera (20% p/p, 1 volumen). Se utilizó la capa orgánica sin purificación adicional después de análisis por HPLC, directamente para la siguiente etapa, el procedimiento de debocilación (desprotección). El rendimiento medio fue aproximadamente 90% (calculado con HPLC) con una pureza por HPLC de 93-96%.

40 Se monitorizó la reacción con HPLC utilizando una columna Genesis AQ 100 x 4,6 mm, 4 μm. Fase móvil A (CH₃CN/tampón de NaPO₄ 25 mM a pH 3,0, 5/95) y fase móvil B (CH₃CN/tampón de NaPO₄ 25 mM a pH 3,0, 60/40). Gradiente 0-100% B durante 8 min, 100% B durante 1 min, 100-0% B durante 0,1 min, 100% A durante 2,9 min. Caudal 2,0 ml/min a 230/220 nm).

45 El Aze-(2,6-diF)Pab(OMe) se puede acoplar entonces con ácido 3-cloro-5-difluorometoxi-mandélico para dar el compuesto B.

Alternativamente, el procedimiento de la invención se puede aplicar a Ph(3-Cl)(5-OCBF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-(2,6-diF)CBA para dar el compuesto B.

50 El Aze-(2,6-diF)Pab(OMe) se puede acoplar también con otros ácidos mandélicos, para dar compuestos tales como los descritos en el documento WO 02/44145.

55

60

65

ES 2 317 505 T3

Ejemplo 6

El procedimiento de la invención se evaluó con otros sustratos como sigue.

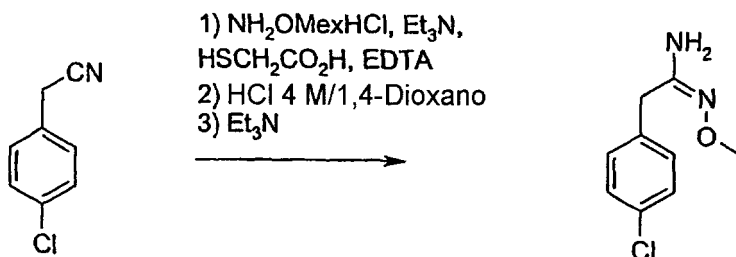
5 Ejemplo 6-A

El 4-clorobencilnitrilo se convirtió en la correspondiente metoxiamidina análogamente al método utilizado en el Ejemplo 4-B.

10

15

20



Rendimiento aislado 85 % (98,3 % en área por LC)

25

Se caracterizó el producto por H^{13}C NMR y LCMS (ES+, m/z 199).

Ejemplos 6-B y 6-C

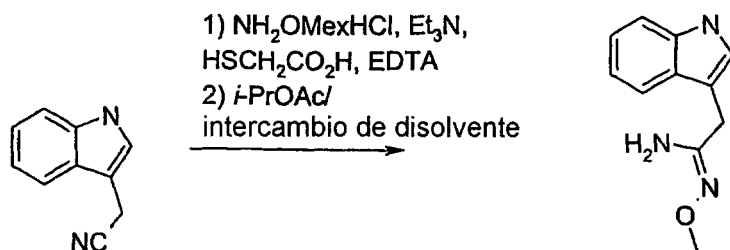
Se hicieron reaccionar los dos sustratos siguientes análogamente al método utilizado en el Ejemplo 4-A.

30

Ejemplo 6-B

35

40



Rendimiento aislado 51 % (97,9 % en área por LC)

45

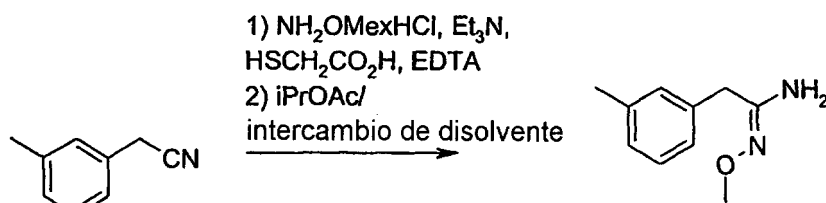
Se caracterizó el producto por H^{13}C NMR y LCMS (ES+, m/z 204).

50

Ejemplo 6-C

55

60



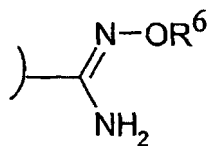
Rendimiento aislado 55 % después de cromatografía rápida (99,1 % en área por LC)

65

Se caracterizó el producto por H^{13}C NMR y LCMS (ES+, m/z 179).

REIVINDICACIONES

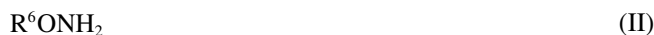
1. Un procedimiento para preparar un grupo de amidina protegida de la fórmula (I)



(I)

en la que R^6 representa alquilo C_{1-10} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi C_{1-4} , nitro, (alquil C_{1-4})amina y di-(alquil C_{1-4})amina), arilo, (alquil C_{1-3})arilo o (alquil C_{1-3})oxiarilo (las partes alquilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente interrumpidas por uno o más átomos de oxígeno, y las partes arilo de estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, fenilo, metilo o metoxi, de los que los tres últimos grupos están también opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo), que comprende

hacer reaccionar un compuesto que contiene nitrilo con una oxiamina de la fórmula (II)



en la que R^6 es como se ha definido antes para (I);

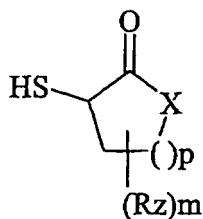
en presencia de un agente activante tio-ceto de la fórmula (III)



en la que Z es -alquilo(1-4C), -OH, -O-alquilo(1-4C), -SH, -S-alquilo(1-4C), -NH₂, -NH-alquilo(1-4C) o -N[alquil (1-4C)]₂;

R_y es alquilo(1-2C), que está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(1-4C), halo, amino y acetilamino; o

Z y R_y están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros de la fórmula (IV)



(IV)

en la que:

X es -CH₂-, -O-, NH- o -N-alquilo(1-4C); p es 1 o 2; m es 1 o 2, y

R_z se selecciona independientemente entre H, alquilo(1-4C), halo y amino.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^6 representa alquilo C_{1-10} (preferiblemente alquilo C_{1-4}), arilo (preferiblemente fenilo) o bencilo.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^6 representa metilo.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente activante tio-ceto se utiliza en cantidades cuantitativas, esto es equimolares con el compuesto nitrilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente activante tio-ceto es el ácido mercapto-acético.

ES 2 317 505 T3

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto que contiene nitrilo es un compuesto en el que el grupo nitrilo está unido a un anillo aromático o heteroaromático.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto que contiene nitrilo es un compuesto en el que el grupo nitrilo está unido a una cadena alquílica o a un anillo ciclo-alquilo.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto que contiene nitrilo es *para*-ciano-bencilamina opcionalmente protegida, 4-((*S*)-azetidín-2-carboxiaminometil)-cianobenceno, *para*-ciano-(2,6-diF)bencilamina o 4-((*S*)-azetidín-2-carboxiaminometil)-(3,5-diF)cianobenceno.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto que contiene nitrilo está protegido por un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

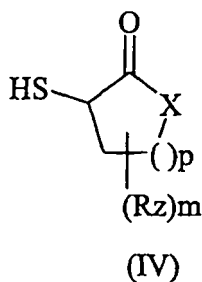
10. El uso de un agente activante tio-ceto de la fórmula (III)



en la que Z es -alquilo(1-4C), -OH, -O-alquilo(1-4C), -SH, -S-alquilo(1-4C), -NH₂, -NH-alquilo(1-4C) o -N[alquil(1-4C)]₂;

R_y es alquilo(1-2C), que está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(1-4C), halo, amino y acetilamino; o

Z y R_y están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros de la fórmula (IV)



en la que:

X es -CH₂-, -O-, NH- o -N-alquilo(1-4C); p es 1 o 2; m es 1 o 2, y

Rz se selecciona independientemente entre H, alquilo(1-4C), halo y amino en un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.