



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 282 601**

(51) Int. Cl.:
C07D 295/20 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03702270 .4**
(86) Fecha de presentación : **28.02.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1480963**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de 3-amidino-fenilalanina.**

(30) Prioridad: **28.02.2002 CH 34702/02**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

(73) Titular/es: **Wilex AG.**
Grillparzerstrasse 16
81675 München, DE

(72) Inventor/es: **Ziegler, Hugo y**
Wikstroem, Peter

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 la preparación de derivados de 3-amidino-fenilalanina.

5 El presente invento se refiere a procedimientos para la preparación de derivados de 3-amidino-fenilalanina con mejoramiento del rendimiento químico global así como con elevación de la pureza de los enantiómeros. Estos derivados de 3-amidino-fenilalanina constituyen una clase de muy eficaces agentes inhibidores de la urocinasa (documento de solicitud de patente internacional WO 00/1758).

10 Los métodos de síntesis descritos en el documento WO 00/17158, para la preparación de agentes inhibidores de la urocinasa, comprenden un método para la transformación de la función ciano de derivados sustituidos de 3-ciano-fenilalanina en una función amidino. Son desventajosos en este caso el insuficiente rendimiento provocado por una transformación en múltiples etapas de la función nitrilo en la función amidino, y la utilización de reactivos carcinógenos, tales como sulfuro de hidrógeno y yoduro de metilo, y la liberación de metilmercaptano como un gas
15 muy tóxico como producto secundario. Este procedimiento está vinculado con un más elevado gasto en aparatos y por procedimientos de separación adicionales. Adicionalmente, se tiene que contar con una racemización y con un exceso enantiomérico por consiguiente menor.

20 En Tetrahedron 51, 12047-68 (1995) (Esquema 3) se describe la transformación de un grupo nitrilo situado en posición *para* en una función amidino con una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y trietilamina, y una subsiguiente hidrogenación catalítica con Pd (10 bar/AcOH/50°C). No obstante, las condiciones de reacción son tan rigurosas que no satisfacen ni al rendimiento químico ni tampoco a la pureza química. Acerca de la pureza de los enantiómeros no se da ningún dato.

25 En Tetrahedron Letters 40, 7067-71 (1999) se describe un nuevo método suave para la preparación de amidinas aromáticas a partir de nitrilos, el cual debe mostrar ventajas en comparación con todos los métodos conocidos hasta entonces. En este caso, la reacción con acetil-cisteína y amoníaco se lleva a cabo a unas temperaturas de aproximadamente 60°C. La desventaja de este método se encuentra en el hecho de que se pueden conseguir rendimientos razonables solamente con compuestos aromáticos pobres en electrones π (que atraen a electrones π).

30 En Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 3147-52 (1999) (esquema, ruta B) se describe la transformación de una función 3-ciano de una fenilalanina sustituida (compárese el Esquema 1 (III) con $R^1 = OH$) en la función 3-amidino. En este caso, el nitrilo es transformado en primer lugar, por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina, en la correspondiente oxiamidina, y en una etapa ulterior, con anhídrido de ácido acético, en la acetoxiamidina. Después de una subsiguiente
35 reacción del grupo de ácido libre para dar la amida, el compuesto activado se puede convertir, en una cuarta etapa, con hidrógeno por medio de catalizadores de Pd, en el derivado de 3-amidino-fenilalanina [compárese el Esquema 1 (I)].

De modo sorprendente, se encontró por fin que la transformación de la función 3-ciano aromática de derivados de fenilalanina sustituidos de la Fórmula general (III) en la función 3-amidino de correspondientes compuestos de la
40 Fórmula general (I), con hidroxilamina, y la subsiguiente reducción de la oxiamidina de la Fórmula general (IIa) con hidrógeno por medio de Pd-C (al 10%) o la reducción de la acetiloxiamidina correspondiente, preparada *in situ* con anhídrido de ácido acético, con formiato de amonio pasando por Pd-C (al 10%) se pueden realizar en condiciones suaves de reacción (véase el Esquema 1 siguiente). En este caso, los productos de reacción se obtienen con un mínimo gasto en aparatos, en un alto rendimiento químico y una alta pureza, así como sin racemización.

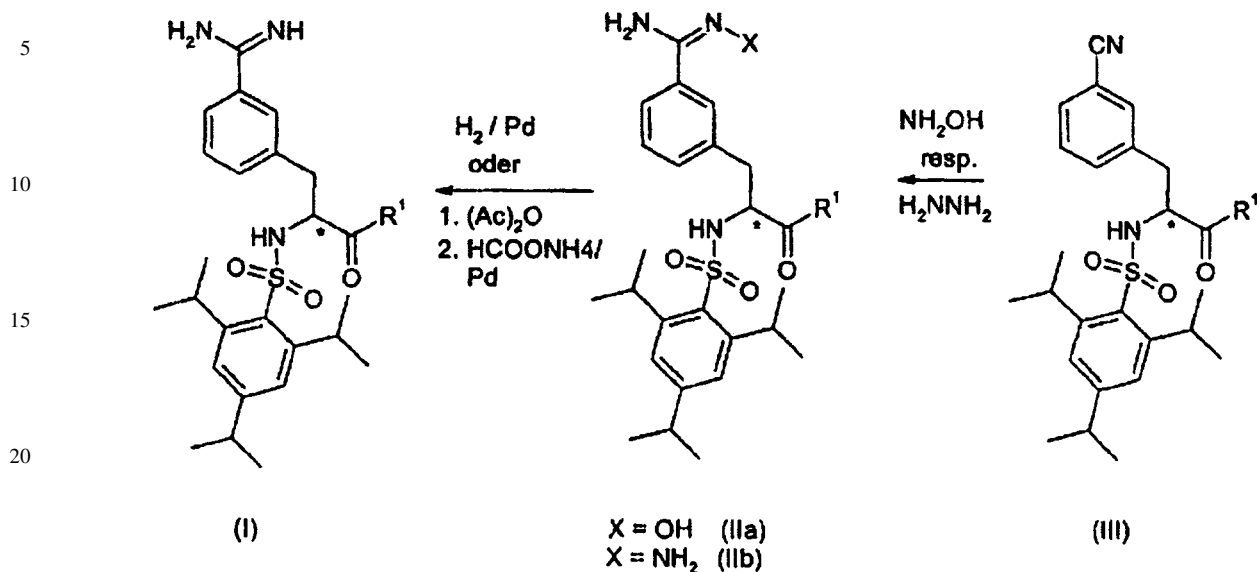
45 Además, en el documento de solicitud de patente europea EP 0.739.886 A2 se describe un procedimiento para la preparación de derivados de 4-amidrazono-fenilalanina a partir de los correspondientes nitrilos. En este caso, el nitrilo es transformado primeramente en la correspondiente tioamida, que es activada a través de un derivado de tioimidoéster de tal manera que reacciona con hidrazina para dar la hidrazono-amida (amidrazona).

50 Una transformación directa del grupo nitrilo en una amidrazona se describe en J. Heterocyclic Chem. 26, 1623 (1989). En este caso, unos compuestos heteroaromáticos con defecto de electrones π , sustituidos con ciano (es decir, grupos ciano favorecidos para un ataque nucleófilo) se hierven con hidrazina durante algunas horas, resultando la amidrazona en unos rendimientos moderados.

55 Sorprendentemente, se encontró por fin que también un nitrilo no activado, que no está unido a un grupo que atrae electrones, se puede hacer reaccionar con hidrazina en condiciones similares. Así, los compuestos de la Fórmula (III) se pueden convertir químicamente con buenos rendimientos en las amidrazonas de la Fórmula (IIb) (véase el Esquema 1).

60 De modo sorprendente, se encontró también que estas amidrazonas se pueden reducir -de una manera análoga a las amidoximas de la Fórmula (IIa)- para dar las amidinas de la Fórmula (I) (véase el Esquema 1). La transformación directa de una amidrazona sin sustituir en una amidina sin sustituir se describió hasta ahora tan sólo una vez, a saber en el caso de reacciones de transferencia del grupo aza entre arilamidrazonas y sales de arildiazonio en Vestn. Slov.
65 Kem. Drus. (1980), 27(3), 251-64.

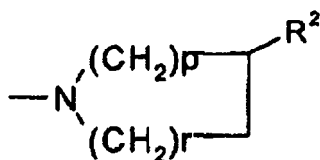
Esquema 1



(oder = o; resp. = respectivamente)

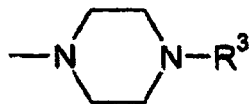
Es objeto del invento, por lo tanto, un procedimiento para la transformación de derivados de 3-ciano-fenilalanina de la Fórmula general (III) en derivados con 3-amidino de la Fórmula general (I), o sus sales formadas con ácidos, que se presentan o bien como compuestos configurados en L o como compuestos configurados en D, y en los que R¹

(a) representa un grupo de la fórmula



en la que o bien p es = 1 y r es = 2 y R² es benciloxycarbonilo, bencilaminocarbonilo o 2-tienilhidrazinocarbonilo, o p es = 2 y r es = 1 y R² es etoxycarbonilo, 2-propiloxycarbonilo, 2-propilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo o metilo; o

(b) representa un grupo de la fórmula



en la que R³ es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetilo o propionilo;

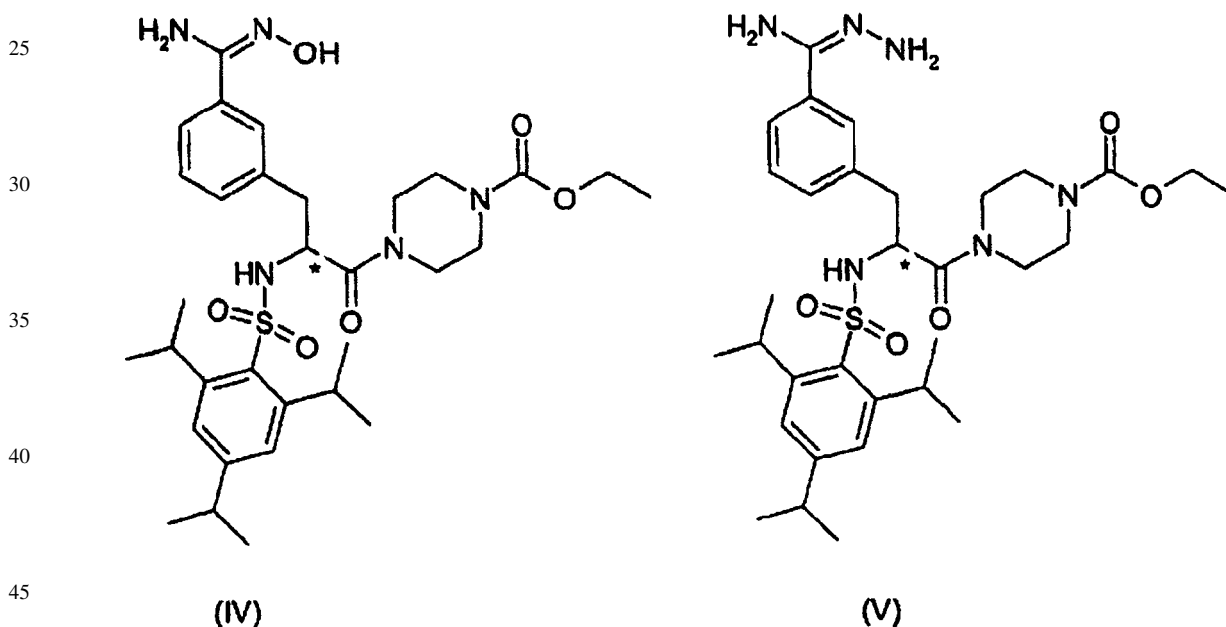
con un mínimo gasto en aparatos en un alto rendimiento químico y una alta pureza, así como sin racemización.

En una primera forma de realización del procedimiento conforme al invento, la transformación del grupo nitrilo en la función amidino se efectúa pasando por el compuesto intermedio de amidoxima de la Fórmula general (IIa) mediante hidrocloreto de hidroxilamina, en presencia de carbonato de sodio, en el seno de una solución alcohólica-acuosa a la temperatura de reflujo, convenientemente por ebullición durante 2 a 20 horas, de manera preferida durante 4 a 10 horas, de un compuesto de la Fórmula (III) con un exceso hasta 5 veces mayor de una mezcla del hidrocloreto de hidroxilamina y de 0,5 - 0,6 equivalentes de carbonato de sodio, en el seno de una solución alcohólica-acuosa, de manera preferida etanólica-acuosa. La reacción del nitrilo (III) con el hidrocloreto de hidroxilamina se puede llevar a cabo, sin embargo, también en presencia de trietilamina en el seno de una solución alcohólica, con o sin adición de otro disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, a la temperatura ambiente.

La subsiguiente reducción de la función de amidoxima se efectúa o bien con hidrógeno gaseoso o con formiato de amonio (que convenientemente se emplea en un exceso por lo menos 4 veces mayor), o bien directamente partiendo de la amidoxima sin sustituir, o pasando por la amidoxima acetilada, preparada *in situ* con anhídrido de ácido acético en presencia de ácido clorhídrico, convenientemente a 20 hasta 60°C, en el seno de una solución alcohólica/acuosa, preferiblemente de una solución etanólica/acuosa, convenientemente en una relación de 1:1 a 20:1, preferiblemente de 3:1 a 10:1, idealmente de 5:1, en presencia de Pd/C, convenientemente de 1 a 50%, preferiblemente de 5 a 30% de Pd/C (aproximadamente al 10%), convenientemente a la presión normal y a una temperatura entre 10 y 50°C, preferiblemente entre 20 y 30°C, idealmente a la temperatura ambiente. La reducción, sin embargo, puede efectuarse también mediante hidrogenación en presencia de Pd/C en el seno de una solución alcohólica mezclada con ácido acético o cloruro de hidrógeno bajo una presión de aproximadamente 1-3 bar.

En una segunda forma de realización del procedimiento conforme al invento, la transformación de derivados de 3-ciano-fenilalanina de la Fórmula general (III) en derivados con 3-amidino de la Fórmula general (I) pasando por el compuesto intermedio de amidrazona de la Fórmula general (IIb), se efectúa por ebullición, convenientemente por ebullición durante 2 a 20 horas, preferiblemente durante 4 a 10 horas, de un compuesto de la Fórmula (III), con hidrazina en exceso, en el seno de una solución alcohólica, preferiblemente etanólica. La reducción del compuesto intermedio de amidrazona (IIb) para dar la correspondiente amidina (I) se efectúa en iguales condiciones que la que se realiza partiendo de la amidoxima (IIa).

Un objeto adicional del invento lo constituyen los compuestos de la Fórmula general (II) representados en el Esquema 1, en particular los de las siguientes Fórmulas (IV) y (V)



como enantiómeros (L) o (D), y como isómeros (E) o (Z) o como mezclas de (E/Z), y como bases libres o en forma de sus sales formadas con ácidos.

En los siguientes Ejemplos de realización se explican con mayor detalle los procedimientos mejorados de síntesis conformes al invento y la síntesis de nuevos productos intermedios, pero sin limitar al invento.

El análisis de los productos eluidos y de los productos obtenidos de acuerdo con estos Ejemplos se realizó con una RMN (resonancia magnética nuclear) de protones, una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento) - proyección de electrones - EM (espectrometría de masas) o un análisis elemental. La determinación de la pureza enantiomérica se efectuó con procedimientos de por sí conocidos con el método de HPLC y en columnas analíticas quirales. Los compuestos de partida de la Fórmula general (III) y su preparación se conocen (p.ej. véase el documento WO 00/17158).

Ejemplo 1

(A) 4-Etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-oxamidino-(L)-fenilalanina

75,4 g (0,126 moles) de 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-ciano-(L)-fenilalanina se disolvieron en 1,5 l de etanol, la solución se mezcló con 32,5 g (0,47 moles) de hidrocloreto de hidroxilamina y con una solución de 25,4 g (0,24 moles) de Na_2CO_3 en 0,5 l de agua y se calentó a reflujo durante 6 horas (a 80°C). El

ES 2 282 601 T3

producto bruto obtenido después de haber separado el disolvente por destilación, se recogió en 1,5 l de acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x 0,5 l), se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se separó por destilación. Rendimiento: 71,3 g (90%).

5 (B) *Hidrocloreuro de 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-amidino-(L)-fenilalanina*

71,3 g (0,113 moles) de la 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-oxamidino-(L)-fenilalanina obtenida en (A), se disolvieron en 0,71 l de etanol y la solución se mezcló con una suspensión de 14,2 g de paladio sobre carbón al 10% en 140 ml de agua. Después de la introducción de hidrógeno hasta la saturación, se hidrogenó hasta obtener la conversión total a la presión normal (aproximadamente durante 5 horas). La suspensión se filtró a través de Celite, se lavó con una mezcla de etanol y agua (9:1) y el disolvente se separó por destilación. El producto bruto obtenido se purificó a través de gel de sílice Kieselgel 60 (en una mezcla de acetato de etilo y 2-propanol, 8:2) y a continuación se transformó, a través de Amberlite IRA-400 (en la forma de Cl⁻) en el seno de una mezcla de 2-propanol y agua (8:2), en el correspondiente hidrocloreuro. Rendimiento: 65,4 g (89%); valor de ee (exceso enantiomérico): 99,9% de la forma (L).

(C) *Hidrocloreuro de 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-amidino-(L)-fenilalanina*

71,3 g (0,113 moles) de la 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-oxamidino-(L)-fenilalanina obtenida en (A), se disolvieron en 0,71 l de etanol, la solución se mezcló con 45,6 g (0,46 moles) de anhídrido de ácido acético y se agitó durante 10 min a la TA (temperatura ambiente). Luego se añadieron 0,46 l de HCl 1 N y la solución, que en este caso se había vuelto caliente, se siguió agitando posteriormente durante 10 min. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se añadieron 29 g (0,46 moles) de formiato de amonio y se agitaron durante 5 min. Después de la adición de una suspensión de 14,2 g de Pd al 10%/C en 140 ml de agua se agitó a la TA durante 24 h. Tras un control por HPLC de la compleción de la reacción, la suspensión se separó por filtración a través de Celite, se lavó con una mezcla de agua y etanol (1:9) y el disolvente se separó por destilación. El producto bruto se recogió en 1,5 l de EtOAc y se lavó con 3 porciones, cada una de 0,5 l, de HCl 1 N, de agua y de NaCl saturado, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de una purificación por cromatografía a través de Kieselgel 60 (con una mezcla de acetato de etilo y 2-propanol, 8:2) y de una subsiguiente cromatografía con intercambio de iones, a través de Amberlite IRA-400 (forma de Cl⁻) en el seno de una mezcla de 2-propanol y agua (8:2), para la transformación en el correspondiente hidrocloreuro, se obtuvieron 62,5 g (85%) de un producto. Valor de ee: 99,9% de la forma (L).

Ejemplo 2

35 (A) *Bencil-amida de ácido N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-(L)-3-oxamidino-fenilalanil-nipecóico*

2,3 g (3,6 mmol) de la bencil-amida de ácido N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-(L)-3-ciano-fenilalanil-nipecóico se disolvieron en 45 ml de etanol, la solución se mezcló con 0,94 g (13,6 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina y luego con una solución de 0,74 g (7 mmol) de Na₂CO₃ en 15 ml de agua y se calentó a reflujo (80°C) durante 6 h. El producto bruto obtenido después de haber separado por destilación el disolvente, se recogió en 100 ml de acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x 30 ml), se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se separó por destilación. Rendimiento: 2,1 g (87%).

45 (B) *Hidrocloreuro de bencil-amida de ácido N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-(L)-3-oxamidino-fenilalanil-nipecóico*

2,1 g (3,1 mmol) de la bencil-amida de ácido N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-(L)-3-oxamidino-fenilalanil-nipecóico, obtenida en (A), se disolvieron en 20 ml de etanol y la solución se mezcló con una suspensión de 0,4 g de paladio al 10% sobre carbón en 5 ml de agua. Después de la introducción de hidrógeno hasta llegar a la saturación, se hidrogenó hasta la conversión completa a la presión normal (aproximadamente durante 4 horas). La suspensión se filtró a través de Celite, se lavó con una mezcla de etanol y agua (9:1) y el disolvente se separó por destilación. El producto bruto obtenido se purificó a través de gel de sílice Kieselgel 60 (con una mezcla de acetato de etilo y 2-propanol, 8:2) y a continuación se transformó, a través de Amberlite IRA-400 (en la forma de Cl⁻) en el seno de una mezcla de 2-propanol y agua (8:2), en el correspondiente hidrocloreuro. Rendimiento: 1,74 g (85%), valor de ee: 99,7% de la forma (L).

Ejemplo 3

60 (A) *4-Etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-amidrazono-(L)-fenilalanina*

75,4 g (0,126 moles) de 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-ciano-(L)-fenilalanina se disolvieron en 1,5 l de etanol, la solución se mezcló con 18,1 g (0,47 moles) de una solución al 100% de hidrato de hidrazina y se calentó a reflujo (a 80°C) durante 6 h. El producto bruto obtenido después de haber separado por destilación el disolvente, se recogió en 1,5 l de acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x 0,5 l), se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se separó por destilación. Rendimiento: 65,7 g (83%).

ES 2 282 601 T3

(B) *Hidrocloruro de 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-amidino-(L)-fenilalanina*

65,5 g (0,104 moles) de la 4-etoxicarbonil-piperazida de N- α -2,4,6-triisopropil-fenilsulfonil-3-amidrazono-(L)-fenilalanina obtenida en (A), se disolvieron en 0,66 l de etanol y la solución se mezcló con una suspensión de 13,1 g de paladio al 10% sobre carbón en 130 ml de agua. Después de haber introducido hidrógeno gaseoso hasta llegar la saturación, se hidrogenó hasta la conversión total a la presión normal (aproximadamente 5 h). La suspensión se filtró a través de Celite, se lavó con una mezcla de etanol y agua (9:1) y el disolvente se separó por destilación. El producto bruto obtenido se purificó a través de gel de sílice Kieselgel 60 (con una mezcla de acetato de etilo y 2-propanol, 8:2) y a continuación se transformó, a través de Amberlite IRA-400 (forma de Cl⁻) en el seno de una mezcla de 2-propanol y agua (8:2), en el correspondiente hidrocloruro. Rendimiento: 54,1 g (80%), valor de ee: 99,8% de la forma (L).

15

20

25

30

35

40

45

50

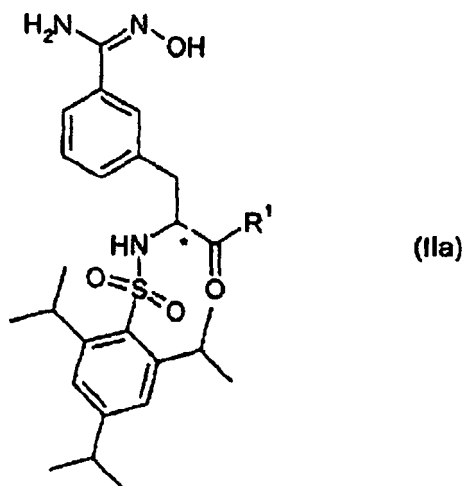
55

60

65

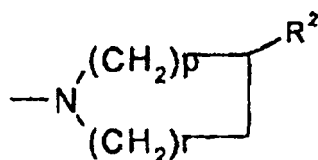
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-hidroxiamidino-fenilalanina de la Fórmula general (IIa)



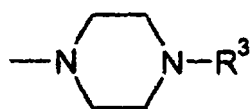
que se presentan como enantiómeros L o respectivamente D, y como isómeros (E) o (Z) o como mezclas de (E/Z), y como bases libres, o en forma de sus sales formadas con ácidos, y en los que R¹

(a) representa un grupo de la fórmula



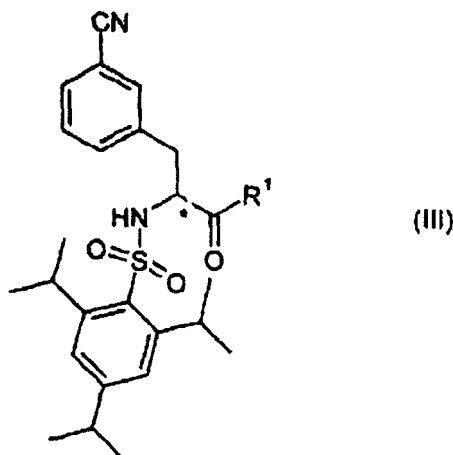
en la que o bien p es = 1 y r es = 2 y R² es benciloxycarbonilo, bencilaminocarbonilo o 2-tienilhidrazinocarbonilo, o p es = 2 y r es = 1 y R² es etoxycarbonilo, 2-propiloxycarbonilo, 2-propilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo o metilo; o

(b) representa un grupo de la fórmula



en la que R³ es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetilo o propionilo;

caracterizado porque un nitrilo de la Fórmula general (III)



en la que R¹ tiene el significado anterior,

se hace reaccionar con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de carbonato de sodio en el seno de una solución alcohólica-acuosa a la temperatura de reflujo.

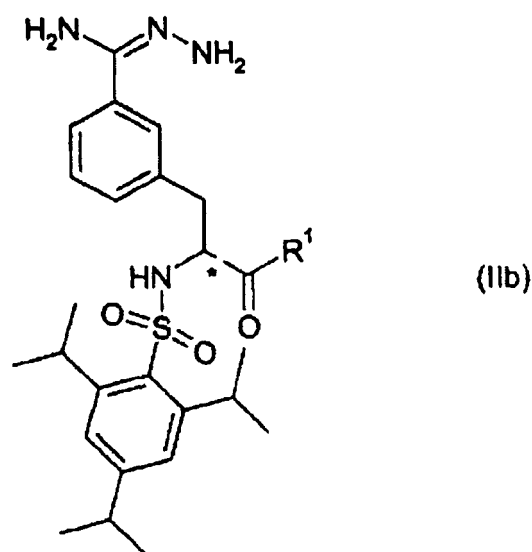
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, sin embargo, la reacción del nitrilo de la Fórmula general III con el hidrocloreuro de hidroxilamina se efectúa en presencia de trietilamina en el seno de una solución alcohólica, eventualmente mediando adición de otro disolvente orgánico, a la temperatura ambiente.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque como otro disolvente orgánico se utiliza cloruro de metileno.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se emplea un exceso hasta 5 veces mayor de hidrocloreuro de hidroxilamina y la cantidad de carbonato de sodio es de 0,5 a 0,6 equivalentes molares, referida al hidrocloreuro de hidroxilamina.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a reflujo en el seno de una solución etanólica-acuosa.

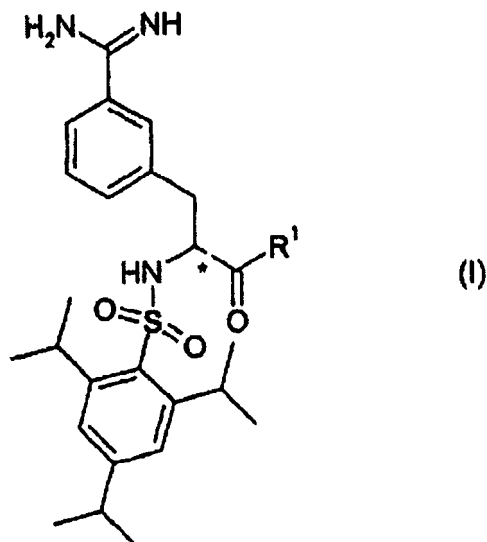
6. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-amidrazono-fenilalanina de la Fórmula general (IIb)



que se presentan como enantiómeros L o respectivamente D, y como isómeros (E) o (Z) o como mezclas de (E/Z), y como bases libres o en forma de sus sales formadas con ácidos, y en los que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, **caracterizado** porque un nitrilo de la Fórmula general (III) definida en la reivindicación 1 se calienta a reflujo con hidrazina en exceso en el seno de una solución alcohólica.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque se calienta a reflujo en el seno de una solución etanólica durante 2 a 20 horas, preferiblemente durante 4 a 10 horas.

8. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-amidino-fenilalanina de la Fórmula general (I)



o sus sales formadas con ácidos, que se presentan como isómeros configurados o bien L o D, y en los que R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, **caracterizado** porque un compuesto de la Fórmula general (IIa) definida en la reivindicación 1, o un compuesto de la Fórmula general (IIb) definida en la reivindicación 6, que se presentan como enantiómeros L o respectivamente D, y como isómeros (E) o (Z) o como mezclas de (E/Z), y en los que R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, se reduce en presencia de Pd/C, en el seno de una solución alcohólica-acuosa, con hidrógeno o formiato de amonio.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual, sin embargo, el compuesto de la Fórmula general (IIa) definida en la reivindicación 1 o de la Fórmula general (IIb) definida en la reivindicación 6, se hidrogena en presencia de Pd/C en el seno de una solución alcohólica, mezclada con ácido acético o cloruro de hidrógeno, bajo una presión de 1-3 bares.

10. Variante del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** porque los compuestos de las Fórmulas generales (IIa) o (IIb) se transforman con anhídrido de ácido acético, en presencia de ácido clorhídrico, en los correspondientes derivados con acetoxiamidino y respectivamente acetaminoamidino y éstos se reducen en presencia de Pd/C, en el seno de una solución alcohólica-acuosa, con hidrógeno o formiato de amonio.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual sin embargo los derivados con acetoxiamidino y respectivamente acetaminoamidino se hidrogenan en presencia de Pd/C en el seno de una solución alcohólica, mezclada con ácido acético o cloruro de hidrógeno, bajo una presión de 1-3 bares.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque la transformación de los compuestos de la Fórmula (IIa) o (IIb) en los correspondientes derivados con acetoxiamidino y respectivamente acetaminoamidino se efectúa a una temperatura de 20 a 60°C.

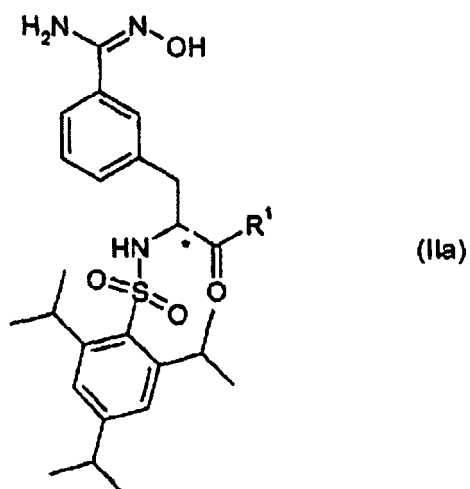
13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8, 10 y 12, **caracterizado** porque se reduce en el seno de una solución etanólica-acuosa en la relación de 1:1 a 20:1, preferiblemente en la relación de 3:1 a 10:1, en particular en la relación de 5:1.

14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8, 10, 12 y 13, **caracterizado** porque se reduce en presencia de 1 a 50%, preferiblemente en presencia de 5 a 30%, de Pd/C (aproximadamente al 10%).

15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8, 10 y 12 a 14, **caracterizado** porque se reduce a una temperatura de 10 a 50°C, preferiblemente de 20 a 30°C.

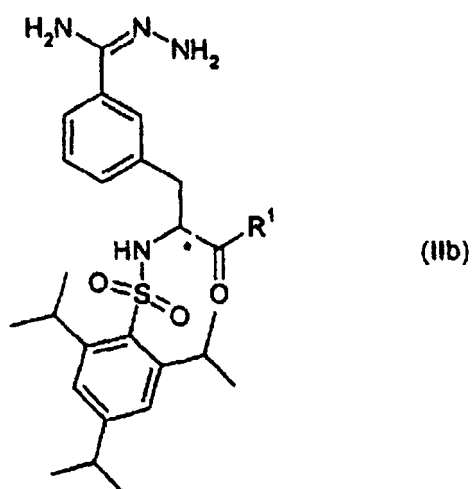
16. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8, 10 y 12 a 15, **caracterizado** porque se reduce con un exceso por lo menos cuatro veces mayor de formiato de amonio.

17. Compuestos de la Fórmula general (IIa)



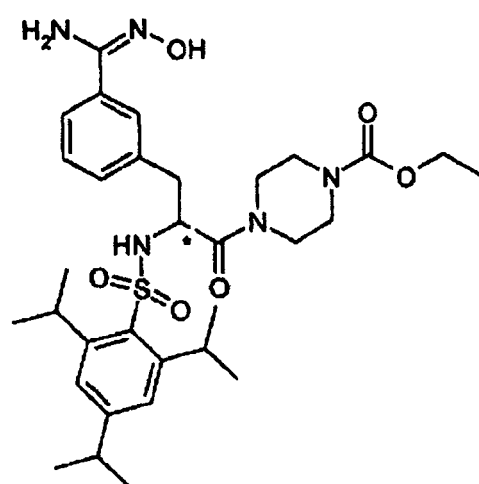
25 como enantiómeros (L) o (D), y como isómeros (E) o (Z) o como mezclas (E/Z), y como bases libres o en forma de sus sales formadas con ácidos, en los que R¹ tiene el significado mencionado en la reivindicación 1.

18. Compuestos de la Fórmula general (IIb)

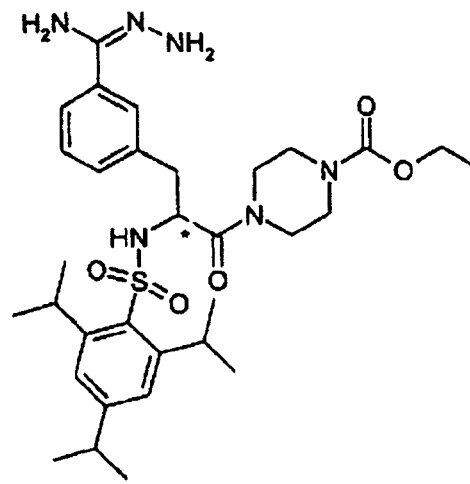


55 como enantiómeros (L) o (D), y como isómeros (E) o (Z) o como mezclas (E/Z), y como bases libres o en forma de sus sales formadas con ácidos, en los que R¹ tiene el significado mencionado en la reivindicación 1.

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 17 o respectivamente la reivindicación 18 de las Fórmulas (IV) y (V)



(IV)



(V)

como enantiómeros (L) o (D), y como isómeros (E) o (Z) o como mezclas (E/Z), y como bases libres o en forma de sus sales formadas con ácidos.