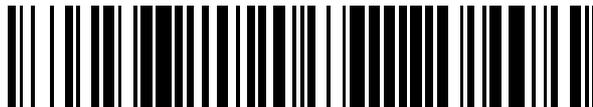


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 367**

51 Int. Cl.:

C07F 15/02 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2012 PCT/MX2011/000025**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO2011136631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2011 E 11775335 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2599783**

54 Título: **N6-(ferrocenmetil)quinazolin-2,4,6-triamina (H2), sus derivados y profármacos, como agentes antileishmanias, antiprotozoarios, antiparasitarios y antimicrobianos**

30 Prioridad:

26.04.2010 MX MX10002868

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.06.2017

73 Titular/es:

GALINDO SEVILLA, NORMA DEL CARMEN (50.0%)

Calle Bosque del Emperador No. 27 Col. La Herradura

C.P. 52784 Huixquilucan Edo. de Mex., MX y HERNÁNDEZ LUIS, FRANCISCO (50.0%)

72 Inventor/es:

GALINDO SEVILLA, NORMA DEL CARMEN y HERNÁNDEZ LUIS, FRANCISCO

74 Agente/Representante:

MANRESA VAL, Manuel

ES 2 618 367 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

N^6 -(ferrocenmetil)quinazolin-2,4,6-triamina (H_2), sus derivados y profármacos, como agentes antileishmanias, antiprotozoarios, antiparasitarios y antimicrobianos.

5

ANTECEDENTES

No existen antecedentes de uso de N^6 -(ferrocenmetil)quinazolin-2,4,6-triamina como agente antimicrobiano, antibiótico, microbicida, bacteriológico, bacteriostático, antiparasitario, antiprotozoario o antileishmanias.

10

Desde la descripción del problema de la leishmaniasis en 1885, pocos agentes se han descrito y empleado para su tratamiento con resultados variables en cuanto a la eficacia y efectividad. Sólo existe un reducido número de opciones terapéuticas con fármacos poco accesibles por su precio, carencia de registro, toxicidad o ineffectividad. Los antimoniales, por ejemplo, un grupo al que pertenece el antimonio de meglumina, fueron introducidos en 1940 y aún son el tratamiento de elección para la leishmaniasis cutánea, aunque las pautas posológicas comprenden más de 20 días y pueden provocar pancreatitis, como causa más frecuente de retirada del fármaco, así como serios cambios electrocardiográficos. Otro fármaco empleado, la anfotericina B, resulta nefrotóxica e hipocalcemiante (Alvar J, et. al., 1997. *Clin. Microbiol. Rev.* 10: 298-319; Alvar J, et. al., 2008. *Clin. Microbiol. Rev.* 21: 334-359).

15

20

Otros compuestos usados como antiparasitarios, como el metronidazol, presentan resultados variables, que en general se deben más a la falta de datos sobre su efectividad que a favor de la misma. Recientemente se ha descrito la actividad leishmanicida de la hidroxurea *in vitro* (Martinez-Rojano H, et. al., 2008. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 3642-3647), pero aún se carece de datos sobre la actividad *in vivo*.

25

Basándose en el concepto de profármaco así como en la combinación de dos tipos distintos de antipalúdicos, se conoce en el estado actual de la técnica unas moléculas dobles antipalúdicas ferrocénicas que comprenden un análogo de la ferroquina conjugado con un inhibidor de la glutatión-reductasa (o un reductor del glutatión) mediante un enlace amida escindible a fin de seleccionar dos vías esenciales de los parásitos de la malaria. Los resultados no demostraron aumento alguno de la actividad antipalúdica de las moléculas dobles pero sí pruebas de un modo de acción único de análogos de la ferroquina y el ferrocenil distinto de los análogos de la cloroquina y la 4-aminoquinolina no ferrocénica (CHAVAIN N ET AL: "Antimalarial activities of ferroquin conjugates with either glutathione reductase inhibitors o glutathione depletors via a hydrolysable amide linker" [Actividad antipalúdica de conjugados de la ferroquina con inhibidores de la glutatión-reductasa o con reductores del glutatión mediante un ligador amida hidrolizable], BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 17 N.º 21, 1 de diciembre de 2009 (2009-12-01), p. 8048-8059).

30

35

OBJETIVO DE LA INVENCION:

La presente invención se refiere al uso humano o veterinario del compuesto que contiene N^6 -(ferrocenmetil)quinazolin-2,4,6-triamina, así como sus derivados y profármacos, como agente antimicrobiano (antibiótico, microbicida), antiparasitario (parasiticida), antiprotozoario (protozoocida), antileishmania (leishmanicida).

40

El compuesto N^6 -(ferrocenmetil)quinazolin-2,4,6-triamina, al que denominamos H_2 , presenta actividad antimicrobiana, antiparasitaria y leishmanicida a partir de 0,1 mg/ml hasta más de 100 mg/ml. Se puede utilizar el H_2 en el tratamiento de infecciones ocasionadas por microorganismos, parásitos, protozoarios, en particular del género *Leishmania*.

45

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS:

FIGURA 1: gráfico de actividad biológica del compuesto H_2 sobre el crecimiento *in vitro* de *Leishmania mexicana*, cepa MHOM/MX/01/Tab3. La curva de crecimiento se leyó en la cámara de Neubauer al cabo de 72 horas de cultivo del parásito en presencia de las concentraciones de H_2 que se muestran en el eje de las abscisas. En el eje de las ordenadas se muestra el número de parásitos/ml. El experimento se realizó a temperatura ambiente en medio Eagle modificado con Dulbecco, que presenta un alto en glucosa, con un 10% de suero fetal bovino.

50

55

FIGURA 2: fotografía obtenida con microscopio invertido que muestra la inhibición del crecimiento de *Leishmania* por el compuesto H_2 . La fotografía de la izquierda corresponde al cultivo del parásito, en las

mismas condiciones descritas en la Figura 1, en ausencia de H_2 , y la de la derecha en presencia de 1 mg/ml del compuesto H_2 , donde se aprecia la falta de crecimiento del parásito y su destrucción.

5 FIGURA 3: gráfico de la actividad de profármacos de H_2 sobre el crecimiento in vitro de *Leishmania mexicana*. En este experimento se empleó una cepa de referencia MNYC/BZ/62/M379, con mayor sensibilidad al compuesto H_2 que MHOM/MX/01/Tab3, a fin de tener una mayor sensibilidad en el experimento. Las lecturas de número de parásitos/ml fueron realizadas a las 72 h de incubación con 100 mM de cada uno de los compuestos, por cuadruplicado. Las condiciones de cultivo son las mismas que las descritas en la Figura 1.

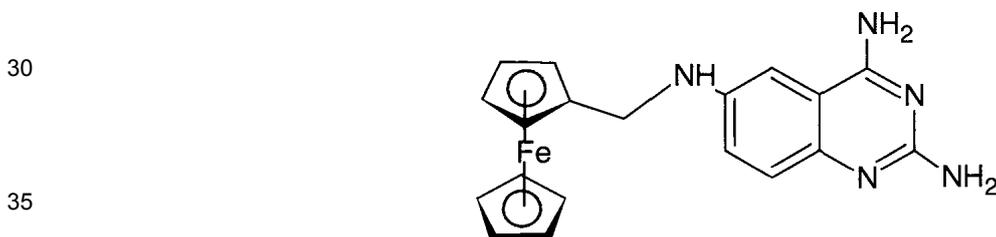
10 FIGURA 4: en esta figura se presenta un ejemplo de la actividad biológica de H_2 administrado por vía parenteral en dosis de 0,1 mg/ml, en 100 ml de solución salina fisiológica; a) y c) son fotografías antes del tratamiento, b) es el control que recibió solo solución salina y d) recibió H_2 . Las imágenes b) y d) fueron tomadas 14 días después del tratamiento.

15 FIGURA 5: en esta figura se presenta un ejemplo de la actividad biológica del profármaco HA_2 administrado por vía oral, en dosis de 1 mg/ml disueltos en agua potable *at libitum* durante 3 días; a) es antes del tratamiento, b) tres meses después del tratamiento, c) seis meses después del tratamiento y d) siete meses después del tratamiento.

20 DESCRIPCION DE LA INVENCION:

Descripción del compuesto:

25 El compuesto *N*⁶-(ferrocenmetil)quinazolin-2,4,6-triamina (H_2) es una sustancia sólida a temperatura ambiente y una atmósfera de presión. Contiene en su composición carbono, hidrógeno, nitrógeno y hierro (II), con un peso molecular de 374 u.m.a., una fórmula molecular de $C_{19}H_{19}N_5Fe$, con la siguiente estructura química:



40 El compuesto H_2 presenta las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Punto de Fusión: 210,6-211 °C

R_f : 0,53 (2-butanol/ácido acético/agua 80:20:5)

45 Espectro infrarrojo (KBr): 3369 y 3244 (N-H), 1693 y 1668 (C=O), 823 (C-H ferroceno).

Espectro de resonancia magnética nuclear protónica (DMSO-*d*₆): 3,98 ppm (t, *J*=6, 2H, CH₂), 4,10 ppm (t, *J*=3, 2H, ferroceno), 4,20 ppm (s, 5H, ferroceno), 4,32 ppm (t, *J*=3, 2H, ferroceno), 5,3 ppm (t, *J*= 6, 2H, CH₂), 5,51 ppm (s, 2H, NH₂), 6,96 ppm (d, *J*= 2,4, 1H, quinazolina), 7,02 ppm (s, 1H, NH₂), 7,04 ppm (br., s, 1H, quinazoline), 7,049 ppm (br, s, 1H, quinazoline).

50

Análisis elemental para: $C_{19}H_{20}FeN_5$, calculado: C, 61,14; H, 5,13; N, 18,76. Encontrado: C, 61,14; H, 4,92; N, 18,03.

55 La síntesis del compuesto H_2 se inicia a partir de condensación del *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida con ferrocencarboxaldehído en dimetilformamida. La posterior reducción con borohidruro de sodio ($NaBH_4$) proporciona HA_2 . Este último al ser hidrolizado en una solución metanólica de hidróxido de sodio produce el compuesto H_2 con un rendimiento en la síntesis del 62%.

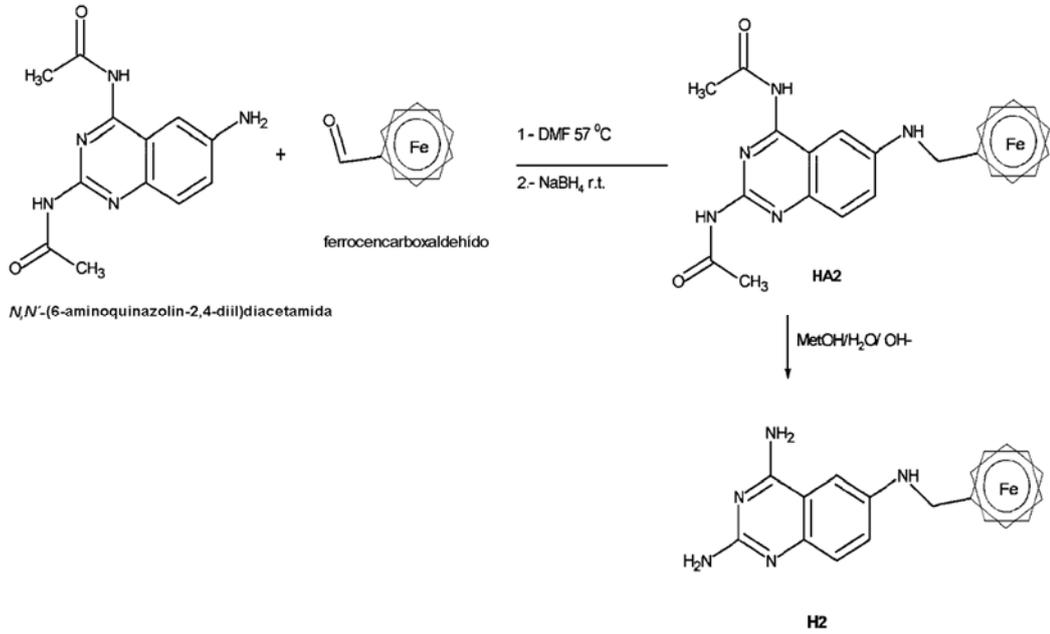
5

10

15

20

25



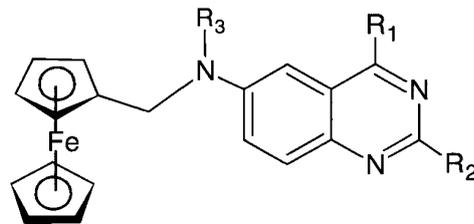
30

También es posible preparar profármacos de H₂, compuestos con la misma estructura base, que al ser metabolizados en un organismo vivo forman el compuesto H₂.

Tabla. Profármacos de H₂

35

40



45

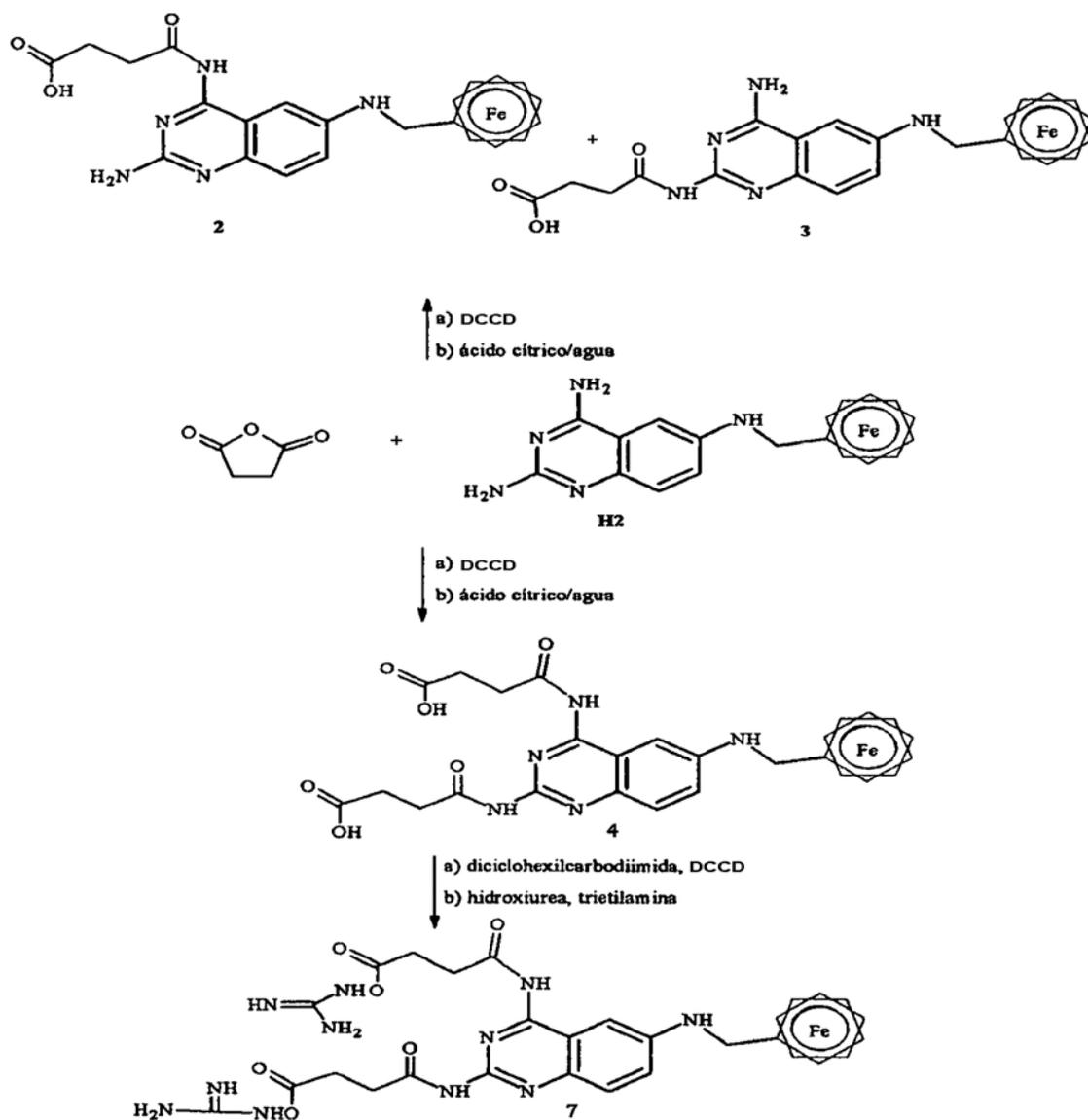
50

55

No.	R1	R2	R3
HA2	NHC(O)CH ₃	NHC(O)CH ₃	H
2	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	NH ₂	H
3	NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	H
4	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	H
5	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	NH ₂	H
6	NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	H
7	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	H

Los compuestos de este tipo se pueden obtener con el siguiente proceso:

La síntesis de los profármacos **2** y **3**, se inicia haciendo reaccionar un equivalente de anhídrido succínico con el compuesto **H₂** en dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente hasta el consumo total de los reactivos, se procede a separar por filtración la suspensión formada. La mezcla de los compuestos obtenidos (**2** y **3**) se separa por cromatografía en columna abierta utilizando gel de sílice como fase estacionaria y cloroformo como fase móvil. La síntesis de los profármacos **4**, **7** se inicia haciendo reaccionar dos equivalentes de anhídrido succínico con el compuesto **H₂** en dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente hasta el consumo total de los reactivos, se procede a separar por filtración la suspensión formada. De esta manera se obtiene el profármaco **4**, que se hace reaccionar con dicitohexilcarbodiimida e hidroxiiurea en dimetilformamida, a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de la reacción se separa por cromatografía en columna abierta utilizando gel de sílice como fase estacionaria y gradiente de cloroformo/metanol como fase móvil para obtener el profármaco **7**.



Composición farmacéutica:

Como parte de la presente invención también se presentan unas composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto **H₂** o a un derivado o un profármaco del mismo, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables. Para la formulación del compuesto se pueden emplear los siguientes excipientes: carmelosa de bajo peso molecular, carmelosa de alto peso molecular, etanol, Tween 20, Tween 80, Cremofor, macrogol, propilenglicol, glicerol, trietanolamina, lactosa, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, heptakis, metil- β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina.

10 Vías de administración:

La administración a organismos biológicos del compuesto **H₂**, derivados o profármacos del mismo, se realiza mediante cualquiera de las formas farmacéuticas utilizadas y permitidas para tal efecto.

15 Actividad biológica:

Una concentración superior a 5 mg/ml del compuesto **H₂** resulta letal para el microorganismo *Leishmania* en menos de 5 horas. El efecto *in vitro* es visible a partir de treinta minutos tras aplicar el compuesto. La estructura del parásito se modifica, de forma tal que pierde su forma característica, para tornarse esférico y sin refringencia, incapaz de multiplicarse. El compuesto **H₂** tiene una CL_{50} de 2,6 mg/ml para la cepa MHOM/MX/01/Tab3 de *Leishmania mexicana*. El mecanismo de daño celular no pudo ser identificado con anexina para concentraciones mayores a 10 mg/ml, por lo que se piensa que no procede de apoptosis, sino que es probable la participación de un proceso de necrosis.

25 Comparado con otros compuestos con actividad leishmanicida, como antimonio de meglumina, metronidazol o hidroxurea, **H₂** presenta mayor rapidez en inactivar la totalidad de los parásitos. Llega a ser diez veces más rápido que cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, a dosis aproximadamente diez veces menores o más. El compuesto **H₂** también puede tener actividad contra otros protozoos, como *Trypanosoma*, *Plasmodium*, *Entamoeba* o *Giardia*, parásitos metazoos y microorganismos en general.

30 En estudios *in vitro* no se encontró citotoxicidad para células murinas, ni tampoco *in vivo* durante la administración por vía oral, parenteral o cutánea en ratones. El compuesto fue diseñado para inhibir específicamente la actividad de algunas enzimas vitales para el protozoo, sin actividad en las enzimas humanas.

35 Ejemplos:

1) Síntesis

40 En un frasco de Florence de 50 ml equipado con agitación magnética, columna Vigreux y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,31 g de ferrocencarboxaldehído (0,00143), 0,3 g de N,N'-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida (1 eq.), 1 mL de dimetilformamida y una gota de ácido acético. La mezcla se agitó a 85 °C durante 45 minutos. Transcurrido el periodo, la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo-agua y se añadieron lentamente 0,0671 g (2 eq.) de NaBH₄. Posteriormente se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se evaporó la dimetilformamida en un evaporador giratorio. Al residuo se le agregó una solución saturada de Na₂CO₃. El precipitado amarillo formado se separó por filtración y se lavó con agua, varias veces. Después de secar a temperatura ambiente, el sólido se lavó varias veces con éter diisopropílico para obtener 0,3239 g de **HA₂** con un rendimiento del 48%, $R_f=0,76$ (CHCl₃/MeOH 80:20) y p.f. 218-220 °C. El compuesto **HA₂** se hidrolizó con un equivalente de hidróxido de sodio en solución metanólica para obtener un precipitado que se separó por filtración. El sólido se limpió con carbón activado en metanol. De este procedimiento se obtuvieron 0,32 g de un compuesto amarillo (**H₂**) con un rendimiento del 62%, $R_f=0,53$ (2-butanol/ácido acético/agua 80:20:5) y p.f. = 210,6-211 °C.

2) Actividad biológica:

55 El compuesto **H₂** (3 mg/ml) elimina más del 90% de parásitos en cultivos con parásitos/ml de *Leishmania mexicana* (cepa Tab3 o M379) en medio Dulbecco modificado con 4,5 mg/ml de glucosa con 10% de suero fetal bovino.

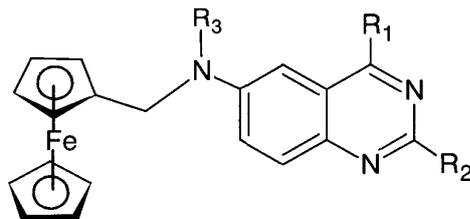
3) Preparación farmacéutica

Para preparar una suspensión del compuesto H_2 se utilizan 10 mg de esta sustancia y se disuelven en 1 ml de DMF. De la solución anterior se toman cien microlitros y se diluye con agua (1:10) para o b tener una suspensión de uso en administración oral para roedores.

5

4) Derivados de H_2

10



15

20

25

30

35

40

45

No.	R1	R2	R3
9	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	NH ₂	CH ₃
10	NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	CH ₃
11	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	CH ₃
12	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC (NH)NH ₂	NH ₂	CH ₃
13	NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	CH ₃
14	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC (NH)NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	CH ₃
15	NHC(O)CH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₃ CH ₂
16	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	NH ₂	CH ₃ CH ₂
17	NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	CH ₃ CH ₂
18	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	CH ₃ CH ₂
19	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC (NH)NH ₂	NH ₂	CH ₃ CH ₂
20	NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	CH ₃ CH ₂
21	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC (NH)NH ₂	NHCOCH ₂ CH ₂ COONHC(N H)NH ₂	CH ₃ CH ₂
HO2	NH ₂	OH	H
HO4	OH	NH ₂	H
HO24	OH	OH	H

50

5) Síntesis de profármacos

55

En un frasco de Florence de 50 ml equipado con agitación magnética, columna Vigreux y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,31 g de ferrocencarboxaldehído (0,00143), 0.3 g de *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida (1 eq.), 1 ml de DMF y una gota de ácido acético. La mezcla se agitó a 85 °C durante 45 minutos. Transcurrido el periodo, la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y agua y se añadieron lentamente 0,0671 g (2 eq.) de NaBH₄. Posteriormente se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se evaporó la dimetilformamida en un rotaevaporador. Al residuo se le agregó una solución saturada de Na₂CO₃. El precipitado amarillo formado se separó por filtración y se lavó con agua, repetidas veces.

Después de secar a temperatura ambiente, el sólido se lavó repetidas veces con éter diisopropílico para obtener 0,3239 g de **HA₂** con un rendimiento del 48%, $R_f=0,76$ (CHCl₃/MeOH 80:20), p.f. 218-220 °C.

6) Actividad biológica del profármaco **HA₂** y los derivados **HO₂** y **HO₄**

5

A continuación, se presenta una lista de la actividad de inhibición del crecimiento de *Leishmania mexicana* por profármacos, comparada con **H₂** y un grupo de control.

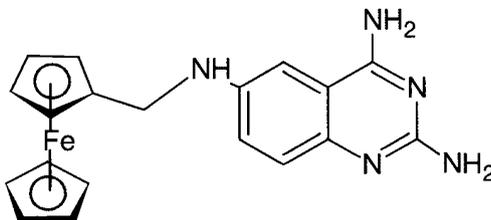
FBC: *N*-(ferrocenmetil)anilina

Compuesto	% de Inhibición del Crecimiento de <i>Leishmania</i>
Control	0
HO₂	20
HO₄	25
FBC	32
HA₂	24
H₂	100

10

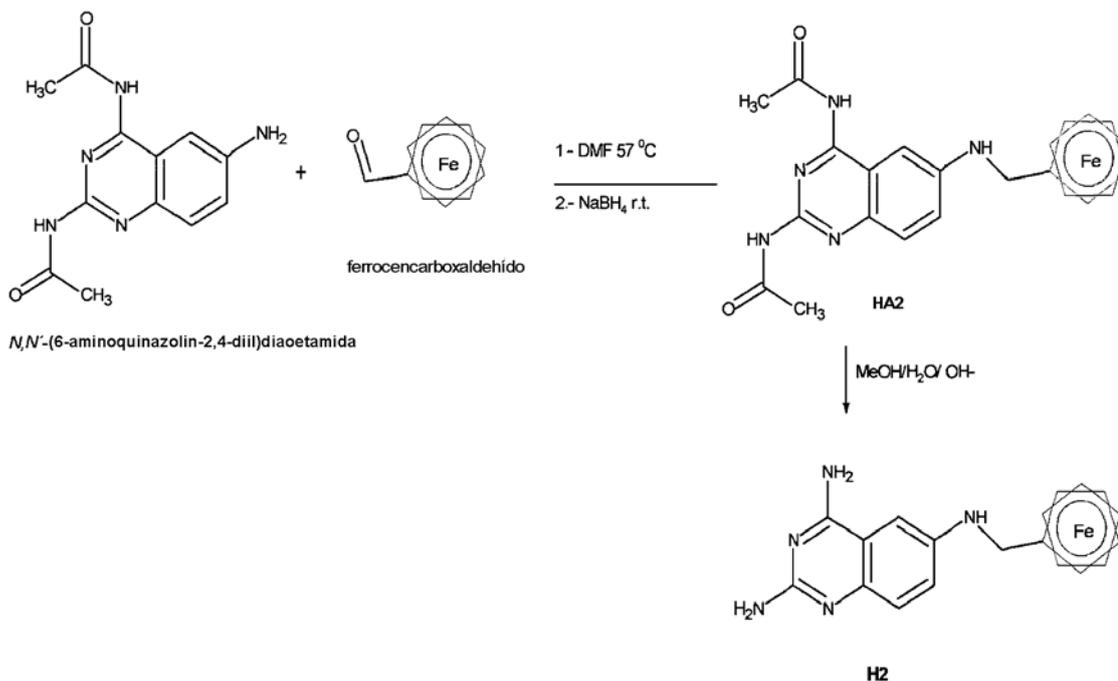
REIVINDICACIONES

1. Compuesto caracterizado como N^6 -(ferrocenmetil)quinazolin-2,4,6-triamina (**H2**) con la estructura química siguiente:

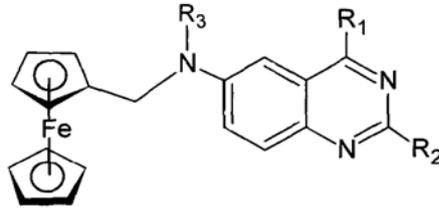


- 15
2. Composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende un compuesto según la reivindicación 1, en combinación con excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
3. Proceso para preparar el compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende las siguientes etapas:

20 El compuesto **H2** se sintetiza por condensación de N,N' -(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida con ferrocencarboxaldehído en DMF con la posterior reducción. El producto obtenido y el intermediario se identifican por sus propiedades físicas y espectroscópicas.



- 55
4. Compuesto **H2** según la reivindicación 1, destinado a utilizarse en el tratamiento de enfermedades microbianas como antibiótico, microbicida, bacteriológico, bacteriostático, antiparasitario, antiprotozoario o antileishmanias en humanos o animales.
5. Presentación farmacéutica con una formulación que comprende **H2** según la reivindicación 1 en la que dicha presentación farmacéutica es un comprimido, cápsula, fármaco inyectable, parche, suspensión, gel o granulado.
6. Compuesto según la Fórmula (1):



Fórmula (1)

en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se indica en la tabla siguiente:

No.	R1	R2	R3
HA2	NHC(O)CH3	NHC(O)CH3	H
2	NHCOCH2CH2COOH	NH2	H
3	NH2	NHCOCH2CH2COOH	H
4	NHCOCH2CH2COOH	NHCOCH2CH2COOH	H
5	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	NH2	H
6	NH2	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	H
7	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	H
8	NHC(O)CH3	NHC(O)CH3	CH3
9	NHCOCH2CH2COOH	NH2	CH3
10	NH2	NHCOCH2CH2COOH	CH3
11	NHCOCH2CH2COOH	NHCOCH2CH2COOH	CH3
12	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	NH2	CH3
13	NH2	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	CH3
14	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	CH3
15	NHC(O)CH3	NHC(O)CH3	CH3CH2
16	NHCOCH2CH2COOH	NH2	CH3CH2
17	NH2	NHCOCH2CH2COOH	CH3CH2
18	NHCOCH2CH2COOH	NHCOCH2CH2COOH	CH3CH2
19	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	NH2	CH3CH2
20	NH2	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	CH3CH2
21	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	NHCOCH2CH2COONHC(NH)NH2	CH3CH2
HO2	NH2	OH	H
HO4	OH	NH2	H
HO24	OH	OH	H

7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 6 en combinación con excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

5 8. Proceso para preparar un compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

10 Los compuestos 2-4 se sintetizan a partir del compuesto **H2**, utilizando anhídrido succínico a temperatura ambiente. Posteriormente, estos compuestos se hacen reaccionar con hidrox urea utilizando dicitohexilcarbodiimida para obtener los compuestos **5-7**. El tratamiento de la 2,4,6-triaminquinazolina con yoduro de metilo o yoduro de etilo y posterior acoplamiento con ferrocencarboxaldehído, proporciona los compuestos **8 a 21**. En el caso de los compuestos **H02, H04 y H024**, la síntesis se inicia con el compuesto **H2** tratado con hidróxido de sodio. La mezcla obtenida se separa por cromatografía de columna abierta. Se identifican el producto obtenido y el intermediario por sus propiedades físicas y espectroscópicas.

15 9. Presentación farmacéutica que comprende en su formulación algún compuesto según la reivindicación 6.

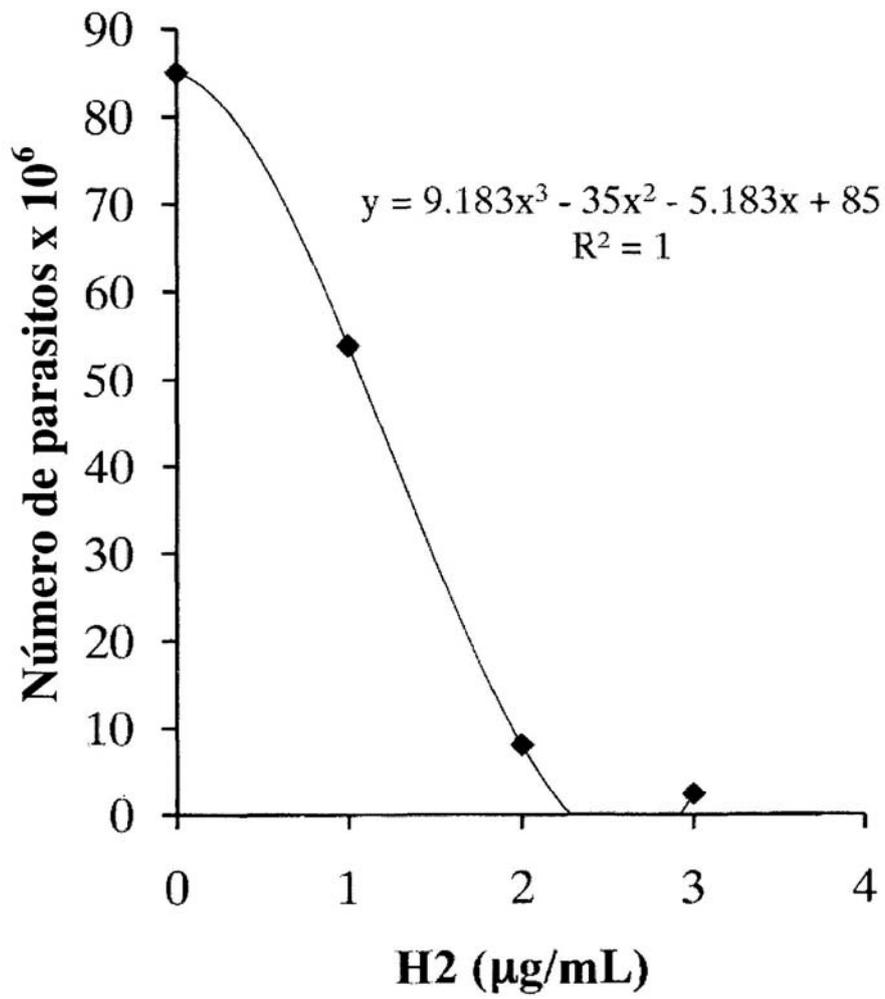


FIG. 1

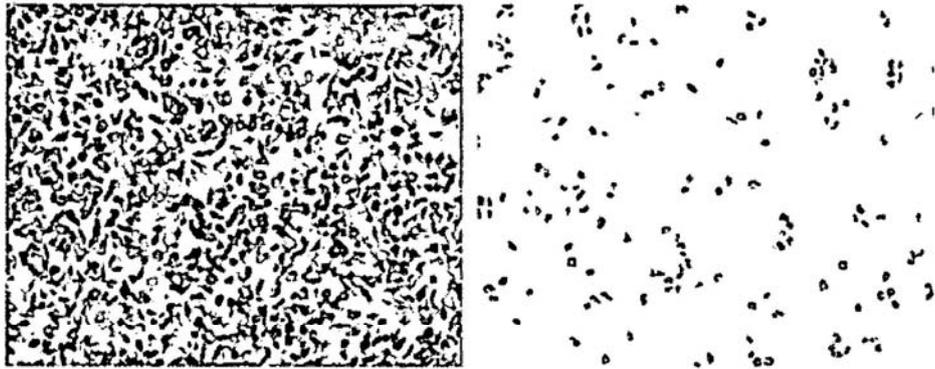


FIG. 2

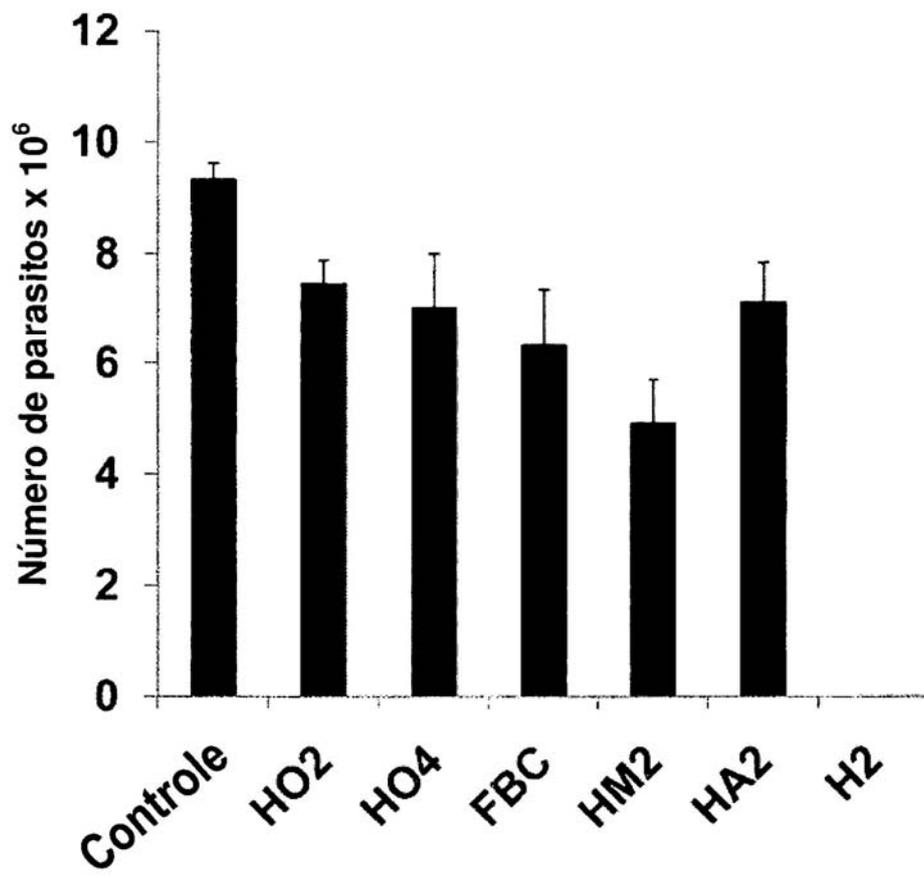


FIG. 3

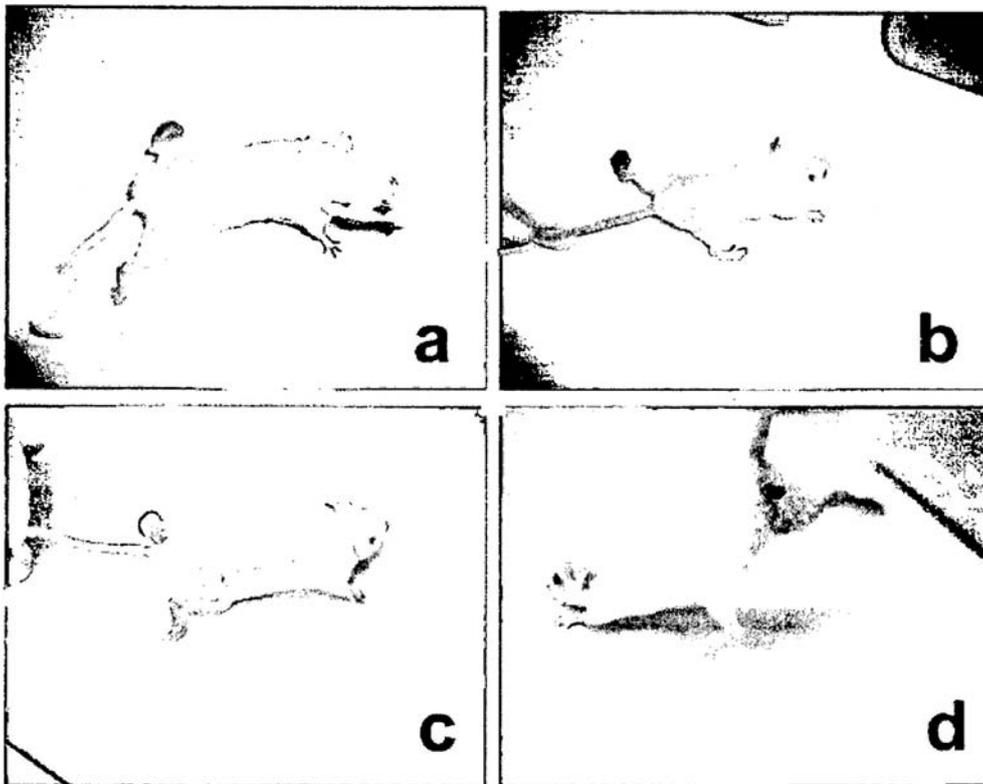


FIG. 4

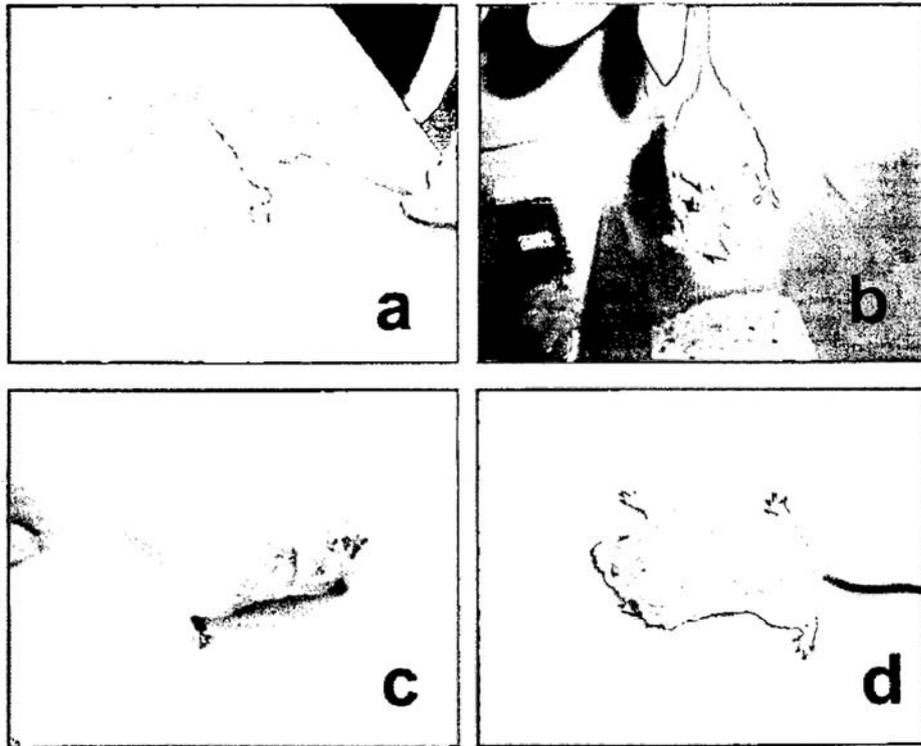


FIG. 5